



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Μεταβολικό Σύνδρομο και Οστική Νόσος
σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο»**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΙΤΣΟΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Μεταβολικό Σύνδρομο και Οστική Νόσος
σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο»**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΙΤΣΟΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κίτσου Αθανάσιου: 18-11-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 567^α/29-11-2005

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κατωπόδης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τζαφλίδου Μαργαρίτα, Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-5-2006

«Μεταβολικό σύνδρομο και Οστική νόσος σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική νόσο»

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 697^α/7-12-2010

Επιβλέπων

Τίγκας Στυλιανός, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τζαφλίδου Μαργαρίτα, Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 929^α/29-6-2020

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος	ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζαφλίδου Μαργαρίτα	Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χάλλα Άννα	Καθηγήτρια Παιδιατρικής με Έμφαση στην Εργαστηριακή Διερεύνηση Νοσημάτων Μεταβολισμού των Οστών και άλλων Νοσημάτων Παιδικής Ηλικίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χριστοδούλου Δημήτριος	Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσούρας Χρήστος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντουνούση Ευαγγελία	Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τίγκας Στυλιανός	Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 22-7-2020

Ιωάννινα 27-8-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

στην Κωνσταντίνα

την Νεφέλη και τον Χρήστο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή μελετά την επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου και της παχυσαρκίας στους δείκτες οστικού μεταβολισμού εστιάζοντας ιδιαίτερα στα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D και στην εμφάνιση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Εκπονήθηκε στο Ιατρείο της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων υπό την επίβλεψη αρχικά του κ. Κωνσταντίνου Κατωπόδη επίκουρου καθηγητή Νεφρολογίας και εν συνεχεία του κ. Στυλιανού Τίγκα επίκουρου Καθηγητή Ενδοκρινολογίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή νεφρολογίας/Παθολογίας και δάσκαλό μου κ. Κωνσταντίνο Σιαμόπουλο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την διάρκεια ειδίκευσής μου επιλέγοντάς με για διδακτορική έρευνα. Ανταποκρίθηκε σε κάθε αίτημά μου για υποστήριξη, διαθέτοντας τον προσωπικό του χρόνο, προσφέροντάς μου τις ανεκτίμητες συμβουλές του και την καθοδήγησή του σε όλη την πορεία αυτής.

Σημαντική ήταν η συνεισφορά στην επιλογή του πληθυσμού της μελέτης και στην στρατολόγηση των συμμετεχόντων, του κ. Κωνσταντίνου Κατωπόδη επίκουρου καθηγητή Νεφρολογίας και αρχικού επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής, τον οποίο και θα ήθελα να ευχαριστήσω για την βοήθειά του. Πολύτιμη υπήρξε και η συμβολή της Καθηγήτριας Υγείας Παιδιού Άννας Χάλλα στο εργαστήριο του οποίου είναι επιστημονικά υπεύθυνη διενεργήθηκαν οι περισσότερες εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών.

Το παρόν εγχείρημα δεν θα ολοκληρωθεί χωρίς την πολύπλευρη επιστημονική και ηθική στήριξη του επίκουρου καθηγητή Ενδοκρινολογίας κ. Στυλιανού Τίγκα. Διέθεσε απεριόριστο χρόνο προσφέροντας την επιστημονική του γνώση, την κριτική σκέψη και την εμπειρία του σε όλα τα επίπεδα, από την αξιολόγηση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων έως την τελική συγγραφή του κειμένου. Υπήρξε πάντα δίπλα μου στην μακρά πορεία ως την ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος, παρέχοντας έμπνευση και αρκετά συχνά ενθάρρυνση. Τον ευχαριστώ για την υπομονή, την κατανόηση και την αδιάλειπτη καθοδήγησή του.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ	5
ΠΙΝΑΚΕΣ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)	9
I.1. Ορισμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	9
I.2. Σταδιοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου	11
I.3. Μεταβολική Οστική Νόσος στη Χρόνια Νεφρική Νόσο	12
I.3.α. Εισαγωγή	12
I.3.β. Διαταραχές στην ομοιόσταση Φωσφόρου, Ασβεστίου, Βιταμίνης D, παράγοντα FGF23, και Παραθορμόνης	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ - ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	19
II.1. Εισαγωγή	19
II.2. Ορισμός –Συχνότητα Μεταβολικού Συνδρόμου	20
II.3. Παχυσαρκία	22
II.4. Κλινικά επακόλουθα Μεταβολικού Συνδρόμου-Παχυσαρκίας	23
II.5. Μεταβολικό Σύνδρομο-Παχυσαρκία και Χρόνια Νεφρική Νόσος	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ – ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ (ΒΙΤΑΜΙΝΗ D, ΡΤΗ)	29
III.1. Βιταμίνη D	29
III.2. Βιταμίνη D και Παχυσαρκία	34
III.3. Βιταμίνη D και Μεταβολικό Σύνδρομο	38
III.4. Παραθορμόνη (ΡΤΗ)	42
III.5. Παραθορμόνη και Παχυσαρκία	45
III.6. Παραθορμόνη και Μεταβολικό Σύνδρομο	49

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	51
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4°. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	55
1^η ΕΝΟΤΗΤΑ.	
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ	55
IV.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν	55
IV. 2. Μέθοδοι	57
IV.3. Στατιστική Ανάλυση	59
IV.4. Αποτελέσματα	60
IV.5. Συζήτηση	71
IV.6. Συμπεράσματα	78
2^η ΕΝΟΤΗΤΑ.	
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	79
IV.7. Χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν	79
IV.8. Μέθοδοι	80
IV.9. Στατιστική Ανάλυση	81
IV.10. Αποτελέσματα	82
IV.10.α. Μεταβολικό Σύνδρομο σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο	82
IV.10.β. Χρόνια Νεφρική Νόσος σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο	85
IV.11. Συζήτηση	92
IV.12. Συμπεράσματα	97
IV.13. Γενικά Συμπεράσματα	98
IV.14.α. Περίληψη	99
IV.14.β. Summary	103
IV.15. Βιβλιογραφία	107

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ

BMI	Body Mass Index
CasR	Calcium Sensing Receptor
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
eGFR	Estimated Glomerular filtration rate
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GFR	Glomerular filtration rate
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
IFG	Impaired Fasting Glucose
iPTH	Intact Parathyroid Hormone
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NCEP/ATP	National Cholesterol Education Programme/Adult Treatment Panel III
NFG	Normal Fasting Glucose
PTH	Parathyroid Hormone
TGF-α	Transforming Growth Factor-alpha
ΑΥ	Αρτηριακή Υπέρταση
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΔΥΠΘ	Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΤΣΧΝΑ	Τελικού Σταδίου Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1	Σταδιοποίηση της ΧΝΝ αναλόγως του επιπέδου σπειραματικής διήθησης	11
Πίνακας 2	Σταδιοποίηση της ΧΝΝ αναλόγως του επιπέδου αλβουμινουρίας	11
Πίνακας 3	Άμεσες Επιδράσεις της παχυσαρκίας στους νεφρούς	25
Πίνακας 4	Συχνότητα ΧΝΝ σε ασθενείς με ή χωρίς τις διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου.	26
Πίνακας 5	Μεταβολικό σύνδρομο και ΧΝΝ	27
Πίνακας 6	Μεταβολικό σύνδρομο και αλβουμινουρία	28
Πίνακας 7	Δημογραφικά και Σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανά επίπεδο eGFR	60
Πίνακας 8	Γλυκόζη, Αντίσταση στην Ινσουλίνη, Αρτηριακή Πίεση ανά επίπεδο eGFR	61
Πίνακας 9	Λιπίδια ορού ανά επίπεδο eGFR	62
Πίνακας 10	Δείκτες οστικού μεταβολισμού ανά επίπεδο eGFR	64
Πίνακας 11	Ανεπάρκεια βιταμίνης D	65
Πίνακας 12	Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα 25(OH)D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)	66
Πίνακας 13	Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα 1,25(OH) ₂ D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)	67
Πίνακας 14	Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα PTH (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)	68
Πίνακας 15	Χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με την παρουσία ΣΔ, IFG ή NFG	70
Πίνακας 16	Χαρακτηριστικά ασθενών με ΧΝΝ (eGFR<60 ml/min/1.73m ²)	82
Πίνακας 17	Δείκτες Οστικού μεταβολισμού σε ΧΝΝ (eGFR<60 ml/min/1,73m ²)	84
Πίνακας 18	Χαρακτηριστικά ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο	85
Πίνακας 19	Δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο	87
Πίνακας 20	Διπαραγοντικές συσχετίσεις κλινικών παραμέτρων και μεταβολιτών βιταμίνης D-παραθορμόνης	88
Πίνακας 21	Βιταμίνη D-iPTH και παράμετροι μεταβολικού συνδρόμου	89
Πίνακας 22	Παράμετροι Μεταβολικού Συνδρόμου και 25(OH)D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)	90

Πίνακας 23	Παράμετροι Μεταβολικού Συνδρόμου και 1, 25(OH) ₂ D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)	90
Πίνακας 24	Παράμετροι Μεταβολικού Συνδρόμου και iPTH (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)	91

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) συνιστά ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Μελέτες από τις ΗΠΑ εκτιμούν ότι το 14.8% των Αμερικανών πάσχει από ΧΝΝ και το 7.2% ή 8.3 εκ. Αμερικανοί είχαν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate eGFR) $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. [1] Τα αντίστοιχα ποσοστά στην Ευρώπη παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανά χώρα [2] και κυμαίνονται από 3,3% έως 17,3% για τον επιπολασμό της ΧΝΝ και από 1% έως 5,9% για το ποσοστό ατόμων με $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών, εκτίμησε τον επιπολασμό της ΧΝΝ σε 11-13% του πληθυσμού παγκοσμίως. [3]

Πέρα από την ετερογένεια της επιδημιολογίας της ΧΝΝ, η πάθηση συνοδεύεται από πολλαπλά προβλήματα που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών. Κύρια εξ' αυτών είναι η εξέλιξη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης, τα καρδιαγγειακά προβλήματα και η αύξηση της θνητότητας συνολικά. Ως συνέπεια των παραπάνω, το 2010, η ΧΝΝ είχε την 18^η θέση στην κατάταξη αιτιών συνολικού αριθμού θανάτων, από την 27^η το 1990, άνοδος που υπολείπονταν μόνο αυτής των θανάτων από τον ιό HIV. [4]

1.1. Ορισμός της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Η διάγνωση της ΧΝΝ τίθεται παρουσία ενός εκ των 2 παρακάτω κριτηρίων με βάση τον ορισμό της ομάδας εργασίας Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). [5]:

1. Νεφρική βλάβη για διάστημα ≥ 3 μηνών, η οποία καθορίζεται από δομικές και λειτουργικές διαταραχές των νεφρών, με ή χωρίς μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), ή

2. Μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ με ή χωρίς νεφρική βλάβη.

Η νεφρική βλάβη μπορεί να αφορά το παρέγχυμα των νεφρών, τα μεγάλα αγγεία και το αποχετευτικό σύστημα. Δείκτες νεφρικής βλάβης θεωρούνται η παρουσία αλβουμινουρίας, η παρουσία άλλων διαταραχών των ούρων (αιματοουρία, πυουρία,

κύλινδροι, επιθηλιακά κύτταρα), ηλεκτρολυτικές ή άλλες διαταραχές της σωληναριακής λειτουργίας, η παρουσία παθολογικών ευρημάτων στον απεικονιστικό έλεγχο (όπως υδρονέφρωση, ασυμμετρία στο μέγεθος μεταξύ των νεφρών, παρουσία λίθων ή νεφροί μικρού μεγέθους και αυξημένης ηχογένειας) καθώς επίσης και παθολογοανατομικές αλλοιώσεις νεφρικού παρεγχύματος.

Να αναφερθεί τέλος, ότι η μεταμόσχευση νεφρού θέτει εξ' ορισμού την διάγνωση της ΧΝΝ. Αξιοσημείωτο είναι ότι η διάγνωση της ΧΝΝ δεν προϋποθέτει την αναγνώριση του αιτίου της.

I.2. Σταδιοποίηση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Ενώ αρχικά η κατάταξη σε στάδια της ΧΝΝ γινόταν αποκλειστικά με βάση τον eGFR, νεότερα ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα συνδέουν την αλβουμινουρία με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ, αλλά και με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και συνολική θνητότητα.

Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες να προστεθεί και κατάταξη της ΧΝΝ με βάση την αλβουμινουρία, όπως φαίνεται χαρακτηριστικά στους πίνακες 1-2.

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση της ΧΝΝ αναλόγως του επιπέδου σπειραματικής διήθησης [6]		
	GFR (ml/min/1.73m²)	
G1 ⁱ	>90	Φυσιολογική/Υψηλή
G2 ⁱ	60-89	Ήπια μειωμένη ⁱⁱ
G3a	45-59	Ήπια προς μέτρια μειωμένη
G3b	30-44	Μέτρια προς σοβαρά επηρεασμένη
G4	15-29	Σοβαρά επηρεασμένη
G5/G5D	<15	Νεφρική ανεπάρκεια (G5D αν ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία υποκατάστασης)
i. GFR σταδίου G1-G2 δεν τεκμηριώνει νεφρική νόσο, απουσία δεικτών νεφρικής βλάβης.		
ii. Συγκριτικά με τα επίπεδα νεαρού ενήλικα.		

Πίνακας 2: Σταδιοποίηση της ΧΝΝ αναλόγως του επιπέδου αλβουμινουρίας [6]			
	Ημερήσια αποβολή αλβουμίνης (mg/ημερησίως)	Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης (mg/g)	
A1	<30	<30	Φυσιολογική ή ήπια αυξημένη
A2	30-299	30-299	Μέτρια αυξημένη ⁱ
A3	>300	>300	Σοβαρά αυξημένη
i. Συγκριτικά με τα επίπεδα νεαρού ενήλικα.			

I.3. Μεταβολική Οστική Νόσος στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

I.3α. Εισαγωγή

Η Μεταβολική Οστική Νόσος είναι πολύ συχνή, αν όχι αναπόφευκτη επιπλοκή της ΧΝΝ και συμβαίνει πρώιμα στην πορεία αυτής. Αποτελεί μια συστηματική διαταραχή με πολύπλοκη παθοφυσιολογία, όπου παρατηρούνται αλληλεπιδράσεις πολλών οργάνων (οστά, νεφροί, έντερο, αγγειακό σύστημα), οι οποίες -αλληλεπιδράσεις- έχουν ως κύριο στόχο τους τη ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου και του ασβεστίου. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση άλλων διαταραχών, όπως η άνοδος των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) και η εμφάνιση υπερπαραθυρεοειδισμού. Λόγω της συστηματικής φύσης της διαταραχής, ο παραδοσιακός όρος «νεφρική οστεοδυστροφία» χρησιμοποιείται αποκλειστικά για τις διαταραχές της οστικής μορφολογίας που οφείλονται στην ΧΝΝ, και επομένως η χρήση του προϋποθέτει οστική βιοψία. Το 2006, η ομάδα εργασίας KDIGO στην προσπάθειά της να ενσωματώσει το σύνολο των κλινικών, βιοχημικών και απεικονιστικών διαταραχών στη συστηματική και συνολική κατανόηση της νόσου, εισήγαγε τον όρο «Διαταραχές του Μεταβολισμού των Οστών και των Μεταλλικών στοιχείων στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD)»[7], ο οποίος περιγράφει μια συστηματική διαταραχή που εκδηλώνεται με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου-φωσφόρου-μαγνησίου-παραθορμόνης-βιταμίνης D,
2. διαταραχές του μεταβολισμού, της εναπόθεσης αλάτων, του όγκου, της γραμμικής ανάπτυξης ή της ισχύος των οστών,
3. επασβεστώσεις αγγείων-μαλακών ιστών.

Έκτοτε, το σύνολο των δημοσιευμένων οδηγιών για τις θεραπευτικές προσεγγίσεις και στόχους βασίζονται στον παραπάνω, πληρέστερο, ορισμό και αποσκοπούν στην καλύτερη προσέγγιση των επιπτώσεων που έχει η συστηματική αυτή διαταραχή στους ασθενείς.

Ι.3β. Διαταραχές στην ομοιόσταση Φωσφόρου, Ασβεστίου, Βιταμίνης D, Παράγοντα FGF23, και Παραθορμόνης

Η παθοφυσιολογία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ) ενσωματώνει το μεγαλύτερο μέρος των μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση CKD-MBD. Η γνώση πως η υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων και τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης εμφανίζονται πρώιμα στη χρόνια νεφρική νόσο, καθώς επίσης και ότι η συχνότητα τους αυξάνεται μετά την μείωση της σπειραματικής διήθησης σε επίπεδα κάτω των 60ml/min,[8],[9] μετρά σχεδόν 5 δεκαετίες. Αποτελεί την απάντηση του οργανισμού σε σειρά μεταβολικών διαταραχών με τελικό αποτέλεσμα την σταθερά αυξημένη έκκριση PTH.[10]

Οι κυριότερες διαταραχές που οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό είναι:

- η κατακράτηση φωσφόρου,
- η μείωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου,
- η μείωση της συγκέντρωσης 1,25 διυδροξυβιταμίνης D (καλσιτριόλης),
- τα αυξημένα επίπεδα FGF23,
- η μειωμένη έκφραση των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDR), των υποδοχέων ανιχνευτών ασβεστίου (Calcium sensing Receptor, CaSR), των υποδοχέων FGF23 και της πρωτεΐνης klotho στους παραθυρεοειδείς αδένες.

Αν και οι παράγοντες αναλύονται καθένας ξεχωριστά, είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι δράσεις τους αλληλεπικαλύπτονται, καθώς ένας ή περισσότεροι παράγοντες κυριαρχούν στις διάφορες φάσεις της νεφρικής νόσου και πιθανά η επίδρασή τους διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της νεφρικής νόσου και την ταχύτητα εξέλιξης αυτής. Τα επίπεδα της PTH του ορού αρχίζουν να αυξάνουν και της καλσιτριόλης να μειώνονται όταν ο GFR μειωθεί κάτω από τα επίπεδα των 60ml/min/1.73m² ενώ η υπερφωσφαταιμία και η υπασβεστιαιμία τείνουν να εμφανίζονται σε χαμηλότερα επίπεδα GFR (20-30 ml/min/1.73m²).[11] Κατά την εξέλιξη της νόσου, η πρώτη χρονικά διαταραχή είναι η αύξηση των επιπέδων του FGF23 (που μέσω αναστολής της 1α-υδροξυλάσης αποτελεί το κύριο αίτιο μείωσης των επιπέδων καλσιτριόλης). Η υπερφωσφαταιμία και τα μειωμένα επίπεδα καλσιτριόλης, είτε έμμεσα (μέσω υπασβεστιαιμίας) είτε άμεσα, οδηγούν τελικά σε ΔΥΠΘ.

Κατακράτηση Φωσφόρου και Υπερφωσφαταιμία. Ο σημαντικός ρόλος του φωσφόρου στην παθογένεση του ΔΥΠΘ έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του '70.[12] Η μείωση του GFR οδηγεί σε κατακράτηση φωσφόρου που θεωρείται πως αυξάνει τα επίπεδα της PTH με τουλάχιστον 4 διακριτούς, αλλά όχι ανεξάρτητους μεταξύ τους, μηχανισμούς, οι οποίοι είναι οι εξής:

1. η πρόκληση υπασβεστιαιμίας,
2. η μείωση των επιπέδων της καλσιτριόλης,
3. η άμεση επίδραση στη μεταγραφή του γονιδίου της PTH,
4. η πρόκληση παραθυρεοειδικής υπερπλασίας.

Η απουσία υπερφωσφαταιμίας στην πλειονότητα των ασθενών με ήπια ή μέτρια ΧΝΝ οφείλεται στην φωσφατουρική δράση της PTH αλλά και του FGF23. Η επαναρρόφηση του φωσφόρου σε σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί λόγω δράσης της PTH, από το φυσιολογικό 80-95% έως και στο 15% της διηθούμενης ποσότητας. Επιπλέον, ο υπερπαραθυρεοειδισμός τείνει να διορθώσει τα επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου και της βιταμίνης D.[10] Ο ΔΥΠΘ αποτελεί επομένως το τίμημα που πληρώνει ο οργανισμός για την διατήρηση της ομοιόστασης του φωσφόρου και του ασβεστίου.

Η αρχικά επωφελής αυτή προσαρμογή του οργανισμού γίνεται επιβλαβής σε βάθος χρόνου και όσο επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία. Σε προχωρημένη ΧΝΝ, η αύξηση των επιπέδων της PTH αλλά και του παράγοντα FGF23 δεν επαρκεί για να αποτρέψει την υπερφωσφαταιμία. Καθώς η ικανότητα αποβολής φωσφόρου από τους εναπομείναντες νεφρώνες εξαντλείται, τα αυξημένα επίπεδα PTH οδηγούν σε επιδείνωση της υπερφωσφαταιμίας μέσω απελευθέρωσης φωσφόρου από τα οστά.[13]

Η σημαντικότερη κλινική συνέπεια της υπερφωσφαταιμίας, αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς οδηγεί σε επασβεστώσεις στο εσωτερικό πολλών αγγείων και επομένως σε αύξηση της σκληρότητας των αρτηριακών τοιχωμάτων.[14] Το γεγονός αυτό καταδεικνύει τη σημασία της θεώρησης των διαταραχών του οστικού μεταβολισμού στη ΧΝΝ ως μια συστηματική διαταραχή.

Μειωμένη σύνθεση Καλσιτριόλης. Η μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] στον ενεργό μεταβολίτη της, 1-25 διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)₂D] συμβαίνει στους νεφρούς από το ένζυμο 1α-υδροξυλάση. Με δεδομένο ότι οι νεφροί αποτελούν τον κύριο τόπο παραγωγής καλσιτριόλης, δεν είναι παράδοξο ότι η μείωση της νεφρικής μάζας έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή καλσιτριόλης. Ωστόσο, στα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, η αύξηση του FGF23 (και η από αυτόν προκαλούμενη αναστολή της 1α-υδροξυλάσης) και όχι η μείωση των λειτουργικών νεφρώνων, ευθύνεται για την μείωση της καλσιτριόλης. Τα επίπεδα της καλσιτριόλης γενικά μειώνονται όταν ο GFR πέφτει σε επίπεδα κάτω από 60ml/min/1.73m² -αν και έχουν καταγραφεί μειωμένες συγκεντρώσεις και σε επίπεδα eGFR<80ml/min/1.73m². Η υπερφωσφαταιμία και η μειωμένη νεφρική μάζα -πάντα όμως σε συνδυασμό με την αύξηση του FGF23- οδηγούν σε ανεπάρκεια βιταμίνης D σε προχωρημένη ΧΝΝ.[15]

Η κατακράτηση φωσφόρου καταστέλλει άμεσα την 1α-υδροξυλάση και επομένως την σύνθεση καλσιτριόλης. Παρόμοια δράση έχει και ο FGF23, ο οποίος επιπρόσθετα διεγείρει την 24-υδροξυλάση, ένζυμο που έχει ως βασικό του ρόλο τον καταβολισμό της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D στους αδρανείς μεταβολίτες της. Τα επίπεδα του παράγοντα αυτού αυξάνουν πρώιμα στην πορεία της ΧΝΝ, ως απάντηση του οργανισμού στην αδυναμία αποβολής της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου. Είναι πιθανό η μείωση της 1,25(OH)₂D να είναι το τίμημα που αναγκάζεται να πληρώσει ο οργανισμός, στην προσπάθεια που κάνει για να ρυθμίσει την ομοιόσταση του φωσφόρου.

Η μειωμένη μεταφορά του υποστρώματος για την σύνθεση της καλσιτριόλης στους νεφρούς συνιστά έναν επιπλέον παράγοντα μειωμένης παραγωγής της τελευταίας. Η 25(OH)D διηθείται από το σπείραμα και επαναρροφάται από τα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου στη θέση όπου λαμβάνει χώρα η 1-υδροξυλίωση και η μετατροπή της σε 1,25(OH)₂D. Στην πορεία της νεφρικής νόσου, η μείωση του GFR έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη μεταφορά του πρόδρομου μορίου στην θέση υδροξυλίωσης και επομένως περιορίζεται η ικανότητα παραγωγής ενεργού μορίου.[16] Επιπλέον η λευκωματουρία που αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΧΝΝ συνεπάγεται απώλεια της δεσμεύουσας τη βιταμίνη D πρωτεΐνης, μαζί με την 25(OH)D, με συνέπεια μειωμένα επίπεδα της τελευταίας αλλά και μειωμένη παραγωγή καλσιτριόλης.[17]

Η μειωμένη σύνθεση καλσιτριόλης ως συνέπεια των παραπάνω, συμβάλει -κατά την πορεία της νεφρικής νόσου- στην ανάπτυξη ΔΥΠΘ με άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς. Τα χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης οδηγούν σε μειωμένη εντερική απορρόφηση με συνέπεια τη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου και -έμμεσα- την επαγωγή της έκκρισης της PTH.

Οι άμεσοι μηχανισμοί είναι περισσότερο περίπλοκοι. Η παρουσία χαμηλών επιπέδων καλσιτριόλης αναιρεί την αναστολή μεταγραφής του γονιδίου σύνθεσης της PTH. Επιπρόσθετα, η καλσιτριόλη μέσω των VDR δρα ανασταλτικά στην παραθυρεοειδική υπερπλασία, πιθανά μέσω αναστολής του αυξητικού παράγοντα TGF- α (Transforming Growth Factor- α). Ο έλεγχος των υποδοχέων της γίνεται μέσω θετικής ανατροφοδότησης, οπότε η έλλειψή της στη ΧΝΝ οδηγεί σε μείωση των υποδοχέων της (VDR) στους παραθυρεοειδείς αδένες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερπλασίας των παραθυρεοειδών συνοδευόμενη από σχηματισμό οζιδίων και αύξηση της σύνθεσης PTH.[18] Η χορήγηση καλσιτριόλης (ή αναλόγων της βιταμίνης D) αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων βιταμίνης D στους παραθυρεοειδείς αδένες, ενώ αξιοσημείωτο είναι ότι η μείωση των VDR είναι περισσότερο έντονα ορατή εντός των υπερπλαστικών οζιδίων παρά στις περιοχές διάχυτης υπερπλασίας.[19]

Η παρατήρηση πως χορήγηση καλσιτριόλης μπορεί να υποστρέψει μερικώς τον υπερπαραθυρεοειδισμό τόσο σε πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου[20] όσο και σε πιο προχωρημένα [21] χρονολογείται εδώ και 4 δεκαετίες. Ακόμη και η εύρεση επιπέδων καλσιτριόλης του ορού εντός των τιμών αναφοράς δεν αποκλείουν τη συμμετοχή της στην παθογένεση του ΔΥΠΘ καθώς η ολική (intact) PTH (iPTH) οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Υπασβεστιαμία. Το ασβέστιο ρυθμίζει την έκκριση PTH μέσω του υποδοχέα ανιχνευτή ασβεστίου (CaSR) που βρίσκεται στην μεμβράνη των κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων.[22] Κατά την πορεία της ΧΝΝ, το ολικό ασβέστιο ορού μειώνεται λόγω κατακράτησης φωσφόρου, μείωσης καλσιτριόλης και αντίστασης του σκελετού στην ασβεστιασμική δράση της PTH. Τα (χρονίως) χαμηλά επίπεδα ασβεστίου φαίνεται να αυξάνουν άμεσα τα επίπεδα του PTH mRNA και να διεγείρουν την υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων, γεγονός που έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση PTH. [23]

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, ο αριθμός των υποδοχέων ασβεστίου στους υπερπλαστικούς παραθυρεοειδείς αδένες είναι μειωμένος, ειδικά στις περιοχές οζώδους υπερπλασίας. Η μειωμένη έκφραση υποδοχέων φαίνεται να σχετίζεται με την υπερπλασία, ενώ και τα δύο είναι πιθανό να οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου.[24] Ο μειωμένος αριθμός υποδοχέων μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει σε ανεπαρκή καταστολή της ΡΤΗ που φυσιολογικά θα προκαλούσε η αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου με τελικό αποτέλεσμα η ΡΤΗ να είναι υψηλή σε φυσιολογικές ή και αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου ορού. Η χορήγηση ασβεστομιμητικών φαρμάκων (Cinacalcet) που ενεργοποιούν τον CaSR, αύξησε την ευαισθησία του υποδοχέα και μείωσε την έκκριση ΡΤΗ. Επίσης, τα σκευάσματα αυτά μείωσαν την έκκριση ΡΤΗ άμεσα, μέσω καταστολής του γονιδίου της,[25] αλλά και έμμεσα μέσω αύξησης της έκφρασης υποδοχέων της βιταμίνης D στους παραθυρεοειδείς αδένες.[26]

Ο Αυξητικός Παράγοντας των Ινοβλαστών 23 (Fibroblast growth factor 23 (FGF23)).

Ο FGF23 είναι ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται στην κυκλοφορία κυρίως από τα οστεοκύτταρα, ως απάντηση του οργανισμού στην αυξημένη διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου και στα αυξημένα επίπεδα καλσιτριόλης. Οι δράσεις του ασκούνται μέσω σύνδεσης στον υποδοχέα του (FGF receptor, FGFR). Η ενεργοποίηση του FGFR προαπαιτεί την σύνδεση της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης klotho που επίσης παράγεται από τα οστεοκύτταρα. Σκοπός του FGF23, στη ΧΝΝ, είναι η αύξηση της αποβολής του πλεονάζοντος φωσφόρου το οποίο επιτυγχάνει με 2 μηχανισμούς:

α) αυξάνοντας την αποβολή φωσφόρου στα ούρα, μέσω της μείωσης των συμμεταφορέων Na/Pi II στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μέσω των οποίων επαναρροφάται ο διηθούμενος φώσφορος, και

β) μειώνοντας την εντερική απορρόφηση φωσφόρου, με αναστολή της 1α-υδροξυλάσης και επομένως της σύνθεσης καλσιτριόλης.[27]

Η αύξηση των επιπέδων του FGF23 προηγείται των μεταβολών των επιπέδων του ασβεστίου, του φωσφόρου αλλά και της ΡΤΗ, αποτελώντας έτσι τον πρωιμότερο δείκτη για τις διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων στη χρόνια νεφρική νόσο (CKD-MBD).^[28] Χαρακτηριστικό είναι ότι τα επίπεδά του αυξάνονται περαιτέρω, όταν για την αντιμετώπιση των διαταραχών του οστικού μεταβολισμού χρησιμοποιούνται ανάλογα βιταμίνης D και ασβεστούχα δεσμευτικά του φωσφόρου.

Μελέτες έδειξαν ότι μέτρια μείωση της eGFR σε ασθενείς με αρχικά φυσιολογική λειτουργία, προκαλούσε πρώτα αύξηση της παραθορμόνης και η επακόλουθη αύξηση του FGF23 δεν σχετιζόταν με αυξημένη αποβολή φωσφόρου αλλά με μείωση της καλσιτριόλης, γεγονός που υποδηλώνει ότι ενδεχομένως η πρωταρχική δράση του μορίου να είναι όχι η αποβολή φωσφόρου αλλά η ρύθμιση του μεταβολισμού της βιταμίνης D.[29]

Εκτός όμως των παραπάνω, ο FGF23 έχει και άμεσες δράσεις στη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων, καταστέλλοντας την έκκριση της PTH.^[30] Παρά όμως τα αυξημένα επίπεδα του FGF23 στη ΧΝΝ, η έκκριση της PTH ανευρίσκεται επίσης αυξημένη, κάτι που υποδηλώνει αντίσταση των παραθυρεοειδών αδένων στη δράση του FGF23 πιθανά λόγω μειωμένης έκφρασης του υποδοχέα 1 του μορίου (FGF Receptor 1) και της klotho στους παραθυρεοειδείς. Η έκφραση της klotho μειώνεται πρώιμα στην πορεία της ΧΝΝ, και εν μέρει ευθύνεται και για την αύξηση των επιπέδων του FGF23, αλλά και για την μείωση της φωσφατουρικής δράσης του σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ.

Κλινικά, αυξημένα επίπεδα του FGF23 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, αλλά και με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.^[31]

Αντίσταση του σκελετού στη δράση της PTH. Η περιορισμένη αύξηση των επιπέδων ασβεστίου ως απάντηση στην εκκρινόμενη PTH επίσης συμμετέχει στην παθογένεση του ΔΥΠΘ. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως αντίσταση του σκελετού στη δράση της PTH και οφείλεται αφενός στην μείωση του αριθμού των υποδοχέων της PTH και αφετέρου στην κατακράτηση φωσφόρου και στα χαμηλά επίπεδα καλσιτριόλης.^[32]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

II.1. Εισαγωγή

Ο όρος Μεταβολικό Σύνδρομο περιγράφει τη συνύπαρξη σε έναν ασθενή μιας ομάδας διαταραχών, καθεμιά από τις οποίες αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Παρά τις αντικρουόμενες απόψεις για το αν το Μεταβολικό Σύνδρομο συνιστά διακριτή παθοφυσιολογική οντότητα ή όχι, υπάρχουν σαφείς αποδείξεις ότι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2, γεγονός που το καθιστά μία παθολογική οντότητα με μεγάλη κλινική σημασία.

Η παχυσαρκία, και κυρίως η κεντρικού τύπου (κοιλιακή) παχυσαρκία, σχετίζεται με αντίσταση της δράσης της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς και εμφάνιση ΣΔ.[33] Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία- υπερινσουλιναίμία που έρχονται ως επακόλουθα καθώς και η δράση κυττοκινών των λιποκυττάρων φαίνεται να οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, σε δυσλιπιδαιμίες, καθώς επίσης και στην εμφάνιση υπέρτασης και φλεγμονωδών καταστάσεων των αγγείων, παράγοντες οι οποίοι στο σύνολό τους προάγουν την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης.[34],[35]

Η συχνότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου εξαρτάται από τον πληθυσμό που εξετάζει η κάθε μελέτη, αλλά και από τον ορισμό που αυτή χρησιμοποιεί για το τι ορίζεται ως Μεταβολικό Σύνδρομο. Σε πληθυσμούς του δυτικού κόσμου, όπου η παχυσαρκία έχει εξελιχθεί σε πανδημία τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου ξεπερνάει σε κάποιες μελέτες ακόμα και το 30%.[36]

II.2. Ορισμός – Συχνότητα Μεταβολικού Συνδρόμου

Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί ορισμοί του Μεταβολικού Συνδρόμου, γεγονός που δυσκολεύει την σύγκριση μελετών οι οποίες ορίζουν τι είναι Μεταβολικό Σύνδρομο χρησιμοποιώντας διαφορετικά κριτήρια.[37],[38],[39] Ο πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενος ορισμός είναι αυτός του National Cholesterol Education Programme/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII). Η αρχική διατύπωση έγινε το 2001 και τα κριτήρια αναθεωρήθηκαν το 2005 (American Heart Association- National Heart, Lung, Blood Institute). Η αναθεώρηση αυτή περιλαμβάνει τα εξής κριτήρια:

- Τη μείωση της τιμής της γλυκόζης ορού σε 100mg/dl (από 110mg/dl αρχικά).
- Περιλαμβάνει σαφώς τον ΣΔ στον ορισμό του κριτηρίου της υπεργλυκαιμίας.
- Περιλαμβάνει-προϋποθέτει σαφώς τη χρήση υπολιπιδαιμικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων, στον ορισμό των κριτηρίων δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης αντίστοιχα.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω αναθεωρημένα κριτήρια, η ATPIII ορίζει το μεταβολικό σύνδρομο ως την παρουσία 3 εκ των παρακάτω 5 διαταραχών:

- (1) Κοιλιακή παχυσαρκία, όπως αυτή ορίζεται από περίμετρο μέσης >102cm (40in) σε άνδρες, και >88cm (35in) σε γυναίκες.
- (2) Τριγλυκερίδια του ορού ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L) ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα τριγλυκερίδια.
- (3) HDL του ορού <40mg/dl (1mmol/L) σε άνδρες, και <50mg/dl (1.3mmol/L) σε γυναίκες, ή θεραπευτική αγωγή για αύξηση της HDL-C.
- (4) Αρτηριακή πίεση $\geq 130/85$ mmHg ή φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση.
- (5) Γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/L) ή φαρμακευτική αγωγή για την αυξημένη γλυκοζαιμία.

Η συχνότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου με βάση τα κριτήρια ATPIII (2001), μελετήθηκε σε 8814 ενήλικες στις ΗΠΑ στη μελέτη NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination survey, 1988-1994). Η συνολική επίπτωση του συνδρόμου στον

γενικό πληθυσμό ήταν 22%, και αυξανόταν με την ηλικία (6.7-43.5-42% για ηλικίες 20-29, 60-69 και >70 έτη αντίστοιχα).[40] Βρέθηκε μάλιστα, ότι από τις ομάδες ελέγχου, οι Αμερικανοί μεξικανικής καταγωγής είχαν τη μεγαλύτερη συχνότητα -λαμβανομένης υπόψη πάντα και της ηλικίας. Σε μεταγενέστερες μελέτες καταγράφεται ακόμη μεγαλύτερη συχνότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό. Με στοιχεία από την βάση δεδομένων της National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002, βρέθηκε ότι το 34.5% πληρούσαν τα κριτήρια για Μεταβολικό Σύνδρομο, σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό 22% της NHANES III.[41]

Η συχνότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου με τα κριτήρια της ATP III όπως αυτά αναθεωρήθηκαν το 2005, μελετήθηκε σε 3323 ασθενείς της μελέτης Framingham, που είχαν ηλικία από 22 έως 81 ετών. Στις αρχές της μελέτης αυτής (αρχές δεκαετίας 90) τα ποσοστά που βρέθηκαν θετικά για Μεταβολικό Σύνδρομο ήταν 26.8% στους άνδρες, και 16.6 % στις γυναίκες. Μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης, τα ποσοστά αυτά παρουσίασαν αύξηση, σταθμισμένη με την ηλικία, κατά 56% στους άνδρες και 47% στις γυναίκες.[42]

II.3. Παχυσαρκία

Ως παχυσαρκία ορίζεται η αυξημένη εναπόθεση λίπους σε διάφορους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Στην καθημερινή κλινική πράξη, οι μέθοδοι αντικειμενικής και με ακρίβεια μέτρησης του σωματικού λίπους δεν είναι ευρέως διαθέσιμες και στη θέση τους χρησιμοποιούμε έμμεσους δείκτες. Ο πιο δημοφιλής έμμεσος δείκτης εκτίμησης της παχυσαρκίας είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ-body mass index, BMI), ο οποίος ορίζεται ως το σωματικό βάρος σε χιλιόγραμμα (kg), διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (m^2). Με βάση αυτόν τον δείκτη η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ.) κατατάσσει ως υπέρβαρους τους ενήλικες με $\Delta\text{Μ}\Sigma > 25\text{kg}/m^2$ και ως παχύσαρκους εκείνους με $\Delta\text{Μ}\Sigma > 30\text{kg}/m^2$, με επιπλέον διαβαθμίσεις ως προς τον βαθμό παχυσαρκίας.

Στατιστικές μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει διπλασιαστεί από το 1980 μέχρι σήμερα, και μάλιστα ήδη από το 1997 η Π.Ο.Υ. την είχε χαρακτηρίσει ως επιδημία. Σε μεταγενέστερη αναφορά της το 2008, εκτιμούσε πως ο αριθμός των υπέρβαρων ηλικίας άνω των 20 ετών ανερχόταν στα 1,4 δισεκατομμύρια, εκ των οποίων τα 500 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι (200 εκ. άνδρες και 300 εκ. γυναίκες). Αυτό σημαίνει ότι το 35% των ενηλίκων άνω των 20 ετών ήταν υπέρβαροι και το 11% παχύσαρκοι. Ο επιδημικός χαρακτήρας του φαινομένου φαίνεται και από το γεγονός ότι πλέον αφορά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες αλλά και τους αστικούς πληθυσμούς του αναπτυσσόμενου κόσμου. Η αναφορά της Π.Ο.Υ. για το 2011 είναι χαρακτηριστική: 40 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα, εκ των οποίων το 75% ζούσε σε αναπτυσσόμενες χώρες. Για την χώρα μας η πιο πρόσφατη εκτίμηση του ίδιου οργανισμού, το 2016, είναι ότι το 67% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.[43]

II.4. Κλινικά επακόλουθα Μεταβολικού Συνδρόμου-Παχυσαρκίας

Το Μεταβολικό Σύνδρομο και η παχυσαρκία αποτελούν σήμερα ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ολοένα αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφικών δεδομένων συνδέει το αυξημένο ποσοστό λίπους στο ανθρώπινο σώμα, με διάφορες νοσηρές καταστάσεις. Οι πλέον τεκμηριωμένες είναι:

1. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις, και κυρίως η Στεφανιαία Νόσος και τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ)
2. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)
3. Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ)
4. Διάφορες μυοσκελετικές διαταραχές (κυρίως η Οστεοαρθρίτιδα)
5. Η Άπνοια Ύπνου
6. Ορισμένες μορφές καρκίνου (ενδομητρίου, μαστού, παχέος εντέρου κ.α.).

Η σύνδεσή του αυξημένου BMI με την θνητότητα αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό στοιχείο για την πλειοψηφία των μελετών. Ανάλυση 57 προοπτικών μελετών έδειξε πως αύξηση κατά 5kg/m^2 του BMI στα επίπεδα άνω των 25kg/m^2 σχετίζονταν με αυξημένη θνητότητα από στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ, διαβήτη, ΧΝΝ και καρκίνο (ήπατος, νεφρού, μαστού, ενδομητρίου, προστάτη και παχέος εντέρου). Για τους παχύσαρκους ($\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$) μάλιστα, η μέση επιβίωση ήταν μικρότερη κατά 2-4 έτη για τιμές BMI 30- 35kg/m^2 και κατά 8-10 έτη για τιμές BMI 40- 45kg/m^2 , καθιστώντας την επίδραση τη παχυσαρκίας παρομοίως επιβαρυντική για την υγεία με το κάπνισμα.[44]

Αν και οι ασθενείς που πάσχουν από Μεταβολικό Σύνδρομο φαίνεται να έχουν στατιστικά διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [45] πολλοί αμφιβάλλουν αν αυτό οφείλεται στην ύπαρξη του συνδρόμου καθαυτή (προστιθέμενος κίνδυνος λόγω της συσσώρευσης των επιμέρους διαταραχών) ή απλώς στο άθροισμα του κινδύνου των επιμέρους κινδύνων. Πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν διάφορα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία καταλήγουν στην δεύτερη άποψη.[46]

Επιπρόσθετα, η υπολιπιδαιμική αγωγή σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο είχε κάθε άλλο παρά ομοιογενή έκβαση, γεγονός που είναι ενδεικτικό της ετερογένειας του συνδρόμου αλλά και της ύπαρξης υποομάδων εντός αυτού.[47],[48].

Έτσι λοιπόν, αυτόματα ανακύπτει το ερώτημα αν αξίζει να θέτουμε την διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου. Η απάντηση των περισσότερων ερευνητών είναι καταφατική. Η καταγραφή των διαταραχών με τις οποίες συνδέεται το Μεταβολικό Σύνδρομο ενθαρρύνει μια ολιστική αντιμετώπιση του ασθενή, η οποία ιδανικά θα περιλαμβάνει: την απώλεια βάρους, την αντιμετώπιση υπέρτασης, της υπεργλυκαιμίας και της υπερλιπιδαιμίας.

II.5. Μεταβολικό Σύνδρομο-Παχυσαρκία και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Παχυσαρκία και Νεφρική Νόσος. Το γεγονός ότι η συχνότητα της παχυσαρκίας σε ασθενείς Τελικού Σταδίου Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) αυξάνονταν με ρυθμό μεγαλύτερο του γενικού πληθυσμού οδήγησε στην υπόθεση ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΧΝΝ.[49] Η παχυσαρκία συνδέεται -όπως ήδη αναφέρθηκε- με την υπέρταση και τον ΣΔ, δύο νοσολογικές οντότητες που αποτελούν τα κυριότερα αίτια της ΤΣΧΝΑ. Στοιχεία όμως μεγάλων μελετών αλλά και διάφορα άλλα πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως η παχυσαρκία συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ, ΤΣΧΝΑ και αλβουμινουρίας ανεξάρτητα από την παρουσία υπέρτασης και ΣΔ, αλλά επίσης και με αιμοδυναμικές, ανατομικές και ιστολογικές αλλοιώσεις των νεφρών. [50],[51],[52],[53] Οι άμεσες επιδράσεις της παχυσαρκίας στη δομή και στη λειτουργία των νεφρών συνοψίζονται παρακάτω (πίνακας 3).

Η Σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με παχυσαρκία αποτελεί την πλέον διακριτή κλινική οντότητα και χαρακτηρίζεται από σπειραματική υπερτροφία και εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση ως αποτέλεσμα της προσαρμογής του νεφρού στις αιμοδυναμικές, κυρίως, μεταβολές που συμβαίνουν στα πρώτα στάδια της παχυσαρκίας. Κλινικά, η Σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με παχυσαρκία εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία, ενώ είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι στα πρώιμα στάδια της νόσου, η αύξηση του μεγέθους των νεφρικών σπειραμάτων και η διεύρυνση του μεσαγγείου είναι αναστρέψιμη αν ο ασθενής αποφασίσει να χάσει βάρος. Δυστυχώς όμως, ακολουθώντας την επιδημικού χαρακτήρα αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, η πάθηση δεκαπλασίασε την συχνότητά της στον γενικό πληθυσμό, στο χρονικό διάστημα από το 1984 έως το 2000. [54]

Πίνακας 3: Άμεσες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους νεφρούς [55]	
Αιμοδυναμικές	Χρόνια νεφρική νόσος
↑ Δραστικής ροής πλάσματος-GFR	↑ Εμφάνιση νεφρικής νόσου
↑ Κλάσματος διήθησης	Εξέλιξη ΧΝΝ-Τελικού σταδίου ΧΝΑ
Ανατομικές	Πρωτεϊνουρία
↑ Νεφρικής μάζας	↑ Επίπτωση και επιπολασμός
Διεύρυνση μεσαγγείου	
Βλάβες ποδοκυττάρων	Άλλα
Σπειραματομεγαλία	Καρκίνος νεφρού
Σπειραματοσκλήρυνση	Απώλεια μοσχεύματος
Σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με παχυσαρκία	Νεφρολιθίαση

Μεταβολικό Σύνδρομο και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Η συσχέτιση Μεταβολικού Συνδρόμου και ΧΝΝ διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από τον Chen και τους συνεργάτες του, οι οποίοι μελέτησαν έναν πληθυσμό μεγαλύτερο των 6000 ατόμων που συμμετείχαν στην NHANES III. Τα αποτελέσματα της μεγάλης αυτής μελέτης φαίνονται χαρακτηριστικά στον πίνακα 4 [56].

Το Μεταβολικό Σύνδρομο ορίστηκε τότε με βάση τα αρχικά κριτήρια της ATPIII. Στην έρευνα αυτή, μελετήθηκε η συχνότητα της ΧΝΝ σε κάθε διαταραχή ξεχωριστά και αυτό που τελικά παρατηρήθηκε ήταν η στατιστικά σημαντική αύξηση της ΧΝΝ για όλες ανεξαιρέτως τις διαταραχές (πίνακας 4).

Πίνακας 4: Συχνότητα ΧΝΝ σε ασθενείς με ή χωρίς τις διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου [56]			
Διαταραχή	Χρόνια Νεφρική Νόσος		
	Συμμετέχοντες (n)	Συχνότητα (%)	P value
Αρτηριακή Πίεση $\geq 130/85$ mmHg			
Ναι	2580	6.1 $\pm$ 0.6	<0.001
Όχι	3637	0.5 $\pm$ 0.1	
HDL ορού <40mg/dl σε άνδρες και <50mg/dl σε γυναίκες			
Ναι	2279	3.3 $\pm$ 0.5	0.002
Όχι	3938	1.9 $\pm$ 0.3	
Τριγλυκερίδια ορού ≥ 150 mg/dl			
Ναι	1890	4.1 $\pm$ 0.5	0.004
Όχι	4327	1.7 $\pm$ 0.3	
Γλυκόζη ορού ≥ 110 mg/dl			
Ναι	1124	6.3 $\pm$ 0.9	0.044
Όχι	5093	1.8 $\pm$ 0.2	
Περίμετρος μέσης ≥ 102 cm σε άνδρες και ≥ 88 cm σε γυναίκες			
Ναι	2687	4.1 $\pm$ 0.5	<0.001
Όχι	3530	1.4 $\pm$ 0.2	

Είναι σημαντικό να τονιστεί στο σημείο αυτό πως διαπιστώθηκε συσχέτιση της ΧΝΝ και με τις πέντε διαταραχές που ορίζουν το Μεταβολικού Σύνδρομο. Είναι μάλιστα γνωστό πως, τόσο η ΑΥ, όσο και ο ΣΔ σχετίζονται με νεφρική νόσο, και στη μελέτη αυτή αυτές οι δύο παράμετροι ήταν οι διαταραχές που συνδέονταν με τον μεγαλύτερο κίνδυνο

εμφάνισης ΧΝΝ στους ασθενείς. Όμως, βρέθηκε ότι τόσο η αύξηση της περιμέτρου μέσης, όσο και η υπερτριγλυκεριδαιμία και η χαμηλή τιμή HDL χοληστερόλης σχετιζόταν ανεξάρτητα με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ -γεγονός που ενισχύει τα συμπεράσματα παλαιότερων ερευνητών σύμφωνα με τα οποία οι συγκεκριμένες διαταραχές αποτελούν προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ΧΝΝ σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.[57]

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και της μελέτης ARIC, η οποία έδειξε ότι το Μεταβολικό Σύνδρομο σχετιζόταν με την επίπτωση της ΧΝΝ, κατά τρόπο τέτοιοιον ώστε η επίπτωση της ΧΝΝ να αυξάνεται όσο περισσότερες ήταν οι διαταραχές του Μεταβολικού Συνδρόμου. Τα ευρήματα των δύο μελετών που αναφέρθηκαν, συνοψίζονται παραπάνω, στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μεταβολικό σύνδρομο και ΧΝΝ [58]				
Συγγραφείς Σχεδιασμός	Πληθυσμός (N=)	Προγνωστικός παράγων	Έκβαση	Odds Ratio (95% CI*)
Chen et al Διαστρωματική (Cross Sectional)	NHANES III (n=6217)	Μεταβολικό σύνδρομο	Επιπολασμός GFR<60 ml/min	2.60 (1.68–4.03)
		2 διαταραχές		2.21 (1.16–4.24)
		3 διαταραχές		3.38 (1.48–7.69)
		4 διαταραχές		4.23 (2.06–8.63)
		5 διαταραχές		5.85 (3.11–11.0)
		ΑΠ>130/85		2.66 (1.62–4.35)
		Glu>110		1.40 (0.95–2.06)
Kurella et al Προοπτική	ARIC (n=10096)	Μεταβολικό σύνδρομο	Επίπτωση GFR<60 ml/min	1.43 (1.18–1.73)
		2 διαταραχές		1.53(1.18–1.98)
		3 διαταραχές		1.75 (1.32–2.33)
		4 διαταραχές		1.84 (1.27–2.67)
		5 διαταραχές		2.45 (1.32–4.54)
		ΑΠ>130/85		1.99 (1.69–2.35)
		Glu>110		1.11 (0.87–1.40)
CI (confidence interval): διάστημα εμπιστοσύνης				

Μεταβολικό Σύνδρομο και Αλβουμινουρία. Σταθερό εύρημα πολλών μελετών (πίνακας 6) είναι και η συσχέτιση μεταξύ Μεταβολικού Συνδρόμου και αλβουμινουρίας (μικρο-μακροαλβουμινουρία) ακόμα και όταν αυτές δεν περιλάμβαναν άτομα με ΣΔ (πίνακας 6).[59] Μάλιστα, φαίνεται πως αν και δεν συνδέονται όλα τα κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου με την παρουσία αλβουμινουρίας, η παρουσία των περισσότερων εξ' αυτών σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό της τελευταίας.

Πίνακας 6: Μεταβολικό σύνδρομο και αλβουμινουρία [58]				
Συγγραφείς	Πληθυσμός	N	Έκβαση	Σχετική πιθανότητα (95% CI*)
Chen et al	NHANES III	6217	Αλβουμίνη:κρεατινίνη 30-300 mg/g	OR 1.89 (1.34–2.67)
Palaniappan et al.	NHANES III	5659	Αλβουμίνη:κρεατινίνη 30-300 mg/g	OR 2.2 (1.4–3.3) γυναίκες OR 4.1 (2.5–6.7) άνδρες
Cuspidi et al.	Ασθενείς με υπέρταση χωρίς αγωγή	447	Αποβολή αλβουμίνης (24ωρη συλλογή)	17.7mg σε μεταβολικό σύνδρομο έναντι 11.5mg, p<0.05
Mule et al.	Ασθενείς με υπέρταση χωρίς ΧΝΝ	353	Αποβολή αλβουμίνης (24ωρη συλλογή)	OR 2.45 (1.44–4.18)
CI (confidence interval): διάστημα εμπιστοσύνης				

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ – ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ (ΒΙΤΑΜΙΝΗ D, ΡΤΗ)

Παρά την ολοένα αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας και της ΧΝΝ, αλλά και το γεγονός ότι οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού είναι σχεδόν αναπόφευκτες στην πορεία της ΧΝΝ, ελάχιστα είναι τα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία που ασχολούνται με πιθανή επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους στις διαταραχές του μεταβολισμού των οστών στη χρόνια νεφρική νόσο.

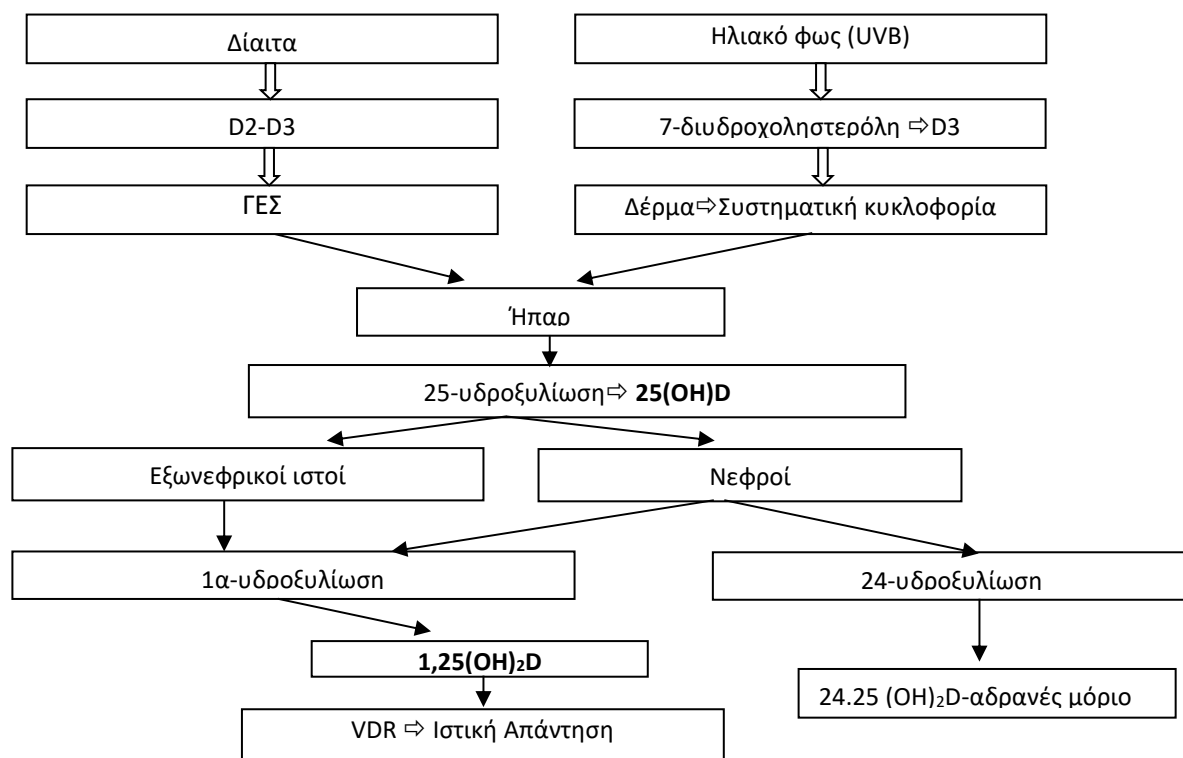
Αντιθέτως για τους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη ΧΝΝ, ολοένα αυξανόμενος όγκος μελετών που αφορούν τον γενικό πληθυσμό έχουν σαν αντικείμενο την αλληλεπίδραση που υπάρχει μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους από τη μια πλευρά, και μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D και ΔΥΠΘ από την άλλη.

III.1. Βιταμίνη D

Ο όρος βιταμίνη D περιλαμβάνει τόσο την βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) όσο και την βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Η εργοκαλσιφερόλη παράγεται από φυτά και μύκητες ύστερα από τη μετατροπή του πρόδρομου μορίου της (την εργοστερόλη) υπό την καταλυτική επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας, και μαζί με ένα μικρό ποσό χοληκαλσιφερόλης που περιέχεται στα λιπαρά ψάρια, αποτελούν το μεγαλύτερο σύνολο της διαιτητικά προσλαμβανόμενης βιταμίνης D. Ωστόσο, το σύνολο σχεδόν των αναγκών του ανθρώπινου οργανισμού σε βιταμίνη D (περίπου το 90%) καλύπτεται από την ενδογενή σύνθεση της βιταμίνης υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Το ηλιακό φως όταν προσπέσει πάνω στο υγιές δέρμα, μετατρέπει την 7-διυδροχοληστερόλη σε προβιταμίνη D₃ και εν συνεχεία μέσω μιας ταχείας αντίδρασης στο ισομερές της, τη βιταμίνη D₃ ή χοληκαλσιφερόλη. Τόσο η D₂ (εργοκαλσιφερόλη) όσο και η D₃ (χοληκαλσιφερόλη) υδροξυλιώνονται στο ήπαρ στη θέση 25 και μετατρέπονται αντίστοιχα σε 25-υδροξυεργοκαλσιφερόλη (εργοκαλσιδιόλη) και 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη (καλσιδιόλη). Για τους δύο αυτούς μεταβολίτες χρησιμοποιείται κατά κόρον χωρίς διάκριση ο όρος 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D]. Ακολουθεί νέα υδροξυλίωση -στη θέση 1 αυτή τη φορά, η οποία συμβαίνει κατά κύριο λόγο στους νεφρούς, αλλά και σε εξωνεφρικές θέσεις

με την επίδραση του ενζύμου 1α-υδροξυλάση, οπότε και προκύπτει ο δραστικός μεταβολίτης της βιταμίνης D, που λέγεται καλσιτριόλη [1,25 διυδροχοληκαλσιφερόλη ή εν συντομία $1,25(\text{OH})_2\text{D}$](εικόνα 1).

Εικόνα 1. Μεταβολισμός Βιταμίνης D [60]



Οι θεραπευτικές μορφές της βιταμίνης D που είναι διαθέσιμες είναι η εργοκαλσιφερόλη και η χοληκαλσιφερόλη, για τις οποίες χρησιμοποιείται συχνά ο όρος κλασική βιταμίνη D. Τα συνθετικά ανάλογα της περιλαμβάνουν την παρικαλσιτόλη και την αλφακαλσιδόλη, που συχνά αναφέρονται μαζί ως ενεργείς μορφές της βιταμίνης D.

Φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης D και βιολογικές δράσεις. Ο καθορισμός ενός εύρους τιμών αναφοράς ή «φυσιολογικών» τιμών της $25(\text{OH})\text{D}$, που θεωρείται ο καλύτερος δείκτης της βιταμίνης D, αλλά και η κλινική ερμηνεία αυτών των τιμών δεν έχουν καθοριστεί με απόλυτη ακρίβεια. Ο πρόβλημα περιπλέκεται και από το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετοί τρόποι μέτρησης της βιταμίνης D και η ακρίβεια της μεθοδολογίας ειδικά σε εργαστήρια που δεν είναι αναφοράς είναι προβληματική.[61] Επιπλέον τα επίπεδά της αλλάζουν με την εποχή, την έκθεση στο ηλιακό φως ή τη διαίτα.[62]

Πως ερμηνεύεται λοιπόν μια τιμή της 25(OH)D που θα πάρουμε στο εργαστήριο; Θεωρείται σήμερα δεδομένο πως επίπεδα κάτω από 10 ng/ml αναφέρονται σαν έλλειψη βιταμίνης D και συνοδεύονται από συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά, μεταξύ των οποίων είναι οι μυαλγίες, τα οστικά άλγη και τα κατάγματα. Επίπεδα της βιταμίνης μεταξύ 10-30 ng/ml αναφέρονται στις περισσότερες μελέτες αλλά και στο εύρος τιμών των εργαστηρίων αναφοράς, ως ανεπάρκεια βιταμίνης D. Βάσει αυτών των τιμών, υπολογίζεται σήμερα ότι το 50-80% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D.[63],[64]

Οι λόγοι που επιλέχθηκε το όριο των 30 ng/ml ήταν δύο:

- 1) Βάσει μελετών, τα επίπεδα της PTH φαίνεται να αυξάνουν, όταν η τιμή της βιταμίνης D πέσει κάτω από αυτό το όριο.[65]
- 2) Παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι στο επίπεδο αυτό επιτυγχάνεται η ιδανική εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.[66]

Σήμερα ωστόσο και οι δύο παραπάνω λόγοι τίθενται υπό αμφισβήτηση.[67] Η σχέση 25(OH)D και PTH δεν είναι γραμμική, και υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις της PTH στην περιοχή τιμών από 20 μέχρι 30 ng/ml. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει ουδός της 25(OH)D πέραν του οποίου η PTH αρχίζει να αυξάνει. Επίπεδα άνω των 30 ng/ml δεν συνδέονται σταθερά με αυξημένο όφελος. Τέλος, παρά την χρήση διαφόρων ραδιοϊσοτοπικών μεθόδων σε ποικίλες μελέτες, δεν κατέστη δυνατό να οριστεί κατώτατο επίπεδο τιμών για την 25(OH)D -κάτω από το οποίο δεν πραγματοποιείται σωστά η απορρόφηση ασβεστίου από τον εντερικό σωλήνα. Συνήθως, η μέγιστη απορρόφηση επιτυγχάνεται σε επίπεδα 20-30 ng/ml. Είναι λοιπόν φανερό πως ο ακριβής και με σαφήνεια καθορισμός των ιδανικών επιπέδων βιταμίνης D έχει μεγάλη κλινική σημασία, ωστόσο ακόμα παραμένει υπό διερεύνηση.

Βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το δραστικό μόριο της βιταμίνης D είναι η καλσιτριόλη (1,25 (OH)₂D], που προέρχεται από την υδροξυλίωση της 25(OH)D κάτω από την επίδραση του ενζύμου 1α υδροξυλάση. Το ένζυμο αυτό, φαίνεται ότι -εκτός από τα κύτταρα των εγγύς νεφρικών σωληναρίων- βρίσκεται και σε πλήθος άλλων εξωνεφρικών θέσεων όπου, ενδεχομένως, επί παρουσίας

του υποστρώματός της, να λαμβάνει χώρα σύνθεση καλσιτριόλης. Οι θέσεις αυτές περιλαμβάνουν το πάγκρεας, τον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, τον λεμφικό ιστό, το γαστρεντερικό σωλήνα και τον προστάτη.[68],[69] Παραθορμόνη, ασβέστιο, φωσφόρος και FGF23, ρυθμίζουν την ενεργότητα της 1α-υδροξυλάσης. Υπασβεστιαϊμία, υποφωσφαταιμία και αυξημένη συγκέντρωση PTH στο αίμα αυξάνουν την ενεργότητα της 1α-υδροξυλάσης με αποτέλεσμα τελικά να αυξάνεται έτσι η σύνθεση της καλσιτριόλης, ενώ αντίθετη δράση φαίνεται να έχει ο FGF23. Οι κυτταρικές δράσεις της καλσιτριόλης γίνονται μέσω σύνδεσης στον υποδοχέα VDR, έναν ενδοκυττάριο κλάσης II στεροειδικό υποδοχέα που εκφράζεται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα ο οποίος με βάση τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα ελέγχει άμεσα ή έμμεσα τη λειτουργία σε πάνω από 200 γονίδια.[70],[71]

Στον γαστρεντερικό σωλήνα, η ενεργός βιταμίνη D προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου.[72] Στα οστά, σε αυξημένες συγκεντρώσεις, διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα οδηγώντας σε αύξηση του αριθμού των ιόντων ασβεστίου που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία.[73] Στους νεφρούς, μαζί με την PTH, η ενεργός βιταμίνη D μπορεί να διεγείρει περαιτέρω την επαναρρόφηση του ασβεστίου από το άπω σωληνάριο. Στους παραθυρεοειδείς αδένες, η καλσιτριόλη αναστέλλει την απελευθέρωση της PTH. Τα τελευταία χρόνια, τέλος, καταγράφεται ένα διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για να μελετηθούν με λεπτομέρεια και οι εξωσκελετικές δράσεις της βιταμίνης D. Μέχρι στιγμής, έχουν περιγραφεί δράσεις της στην λειτουργία του μυϊκού κυττάρου,[74],[75] στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην εύρυθμη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος,[76],[77] στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος,[78] στη ρύθμιση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος,[79] και του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος [80] καθώς επίσης και στην πρόληψη ορισμένων τύπων καρκίνου.[81],[82] Μέσω των υποδοχέων VDR, η καλσιτριόλη ρυθμίζει διαδικασίες όπως η κυτταρική υπερπλασία, η διαφοροποίηση, η απόπτωση και η νεοαγγειογένεση σε διάφορους ιστούς.

Κι ενώ ο ρόλος της βιταμίνης D στον οστικό μεταβολισμό έχει εκτενώς μελετηθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες,[62] οι εξωσκελετικές δράσεις της που αναφέρθηκαν παραπάνω, και ειδικά η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, είναι αυτές που έχουν τραβήξει τις τελευταίες δεκαετίες το ενδιαφέρον των ερευνητών. Πρόσφατη μελέτη του Pittas και των συνεργατών του,

πάντως, δεν επιβεβαίωσε την παραπάνω παρατήρηση. Στη μελέτη τους -που σημειωτέων εξαίρεσε τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο- οι ερευνητές συμπεριέλαβαν δεδομένα 31 μελετών, και θεώρησαν ως τελικά σημεία έκβασης την εμφάνιση ΑΥ, ΣΔ, καρδιαγγειακών συμβαμάτων (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο) σε κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες. Το συμπέρασμα της μελέτης τους ήταν πως η συσχέτιση επιπέδων βιταμίνης D και καρδιομεταβολικού κινδύνου ήταν αμφίβολη.[76] Υπήρχε μεν υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης, ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο η διαιτητική χορήγηση βιταμίνης D δεν φαίνεται να είχε κάποιο συγκεκριμένο όφελος σε καμία από τις παραπάνω καταστάσεις. Σε κάποιες άλλες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, φαίνεται πως η χορήγηση βιταμίνης D είχε όφελος σε λοιμώξεις ή κάποιες μορφές καρκίνου. Λείπουν όμως -και στην περίπτωση αυτή- κλινικά δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, που θα ήταν ικανά να τεκμηριώσουν την θεραπευτική δράση της βιταμίνης D σε άλλα χρόνια νοσήματα πλην ραχιτισμού και οστεοπενίας. Πρόσφατη μεγάλη βιβλιογραφική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε πολλές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις κατέληξε σε ασαφή συμπεράσματα.[83]

III.2. Βιταμίνη D και Παχυσαρκία

Η πρώτη συσχέτιση Βιταμίνης D και παχυσαρκίας έγινε από τους Lumb et al το 1971.[84] Οι ερευνητές αυτοί υπέθεσαν ότι η βιταμίνη D, μετά την απορρόφησή της, αποθηκεύεται σε διαφόρους ιστούς -όπως ο λιπώδης και ο μυϊκός- και από εκεί απελευθερώνεται αργά στην αιματική κυκλοφορία. Αργότερα, η ίδια ομάδα ερευνητών διαπίστωσε πως μετά την χορήγηση ραδιοσημασμένης βιταμίνης D3, η μεγαλύτερη συσσώρευση καταγράφονταν στον λιπώδη ιστό.[85] Η συσσώρευση βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό επιβεβαιώθηκε και σε μοντέλα με πειραματόζωα σε μεταγενέστερες μελέτες.[86]

Έκτοτε σε πλήθος μελετών διαφόρων φυλετικών ομάδων σε Ευρώπη, Αυστραλία, Λατινική και Βόρεια Αμερική, Μέση Ανατολή, καταγράφεται σταθερά μια αρνητική συσχέτιση 25(OH)D και παχυσαρκίας, η αιτιολογία της οποίας δεν έχει πάντως τεκμηριωθεί.

Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε παχύσαρκους. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η αιτιολογική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D δεν έχει τεκμηριωθεί. Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί -ωστόσο για πολλές απ' αυτές υπάρχει αντίλογος. Ως κύρια αίτια εμφάνισης των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στα παχύσαρκα άτομα έχουν θεωρηθεί τα παρακάτω:

1. Η μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης D. Έχει αναφερθεί χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D σε παχύσαρκους άνδρες (όχι όμως και σε γυναίκες),[87] ενώ η μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D έχει επίσης σχετιστεί με την εμφάνιση παχυσαρκίας.[88] Στον αντίποδα, πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο δεν διαπίστωσε διαφορές στην διαιτητική πρόσληψη 25(OH)D μεταξύ παχύσαρκων ατόμων, και ατόμων με φυσιολογικό βάρος.[89]

2. Μειωμένη σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα. Είναι πιθανό αυτή η μειωμένη σύνθεση να οφείλεται σε διαφορετική κοινωνική συμπεριφορά των παχύσαρκων ατόμων, τα οποία έχουν μικρότερη φυσική (σωματική) δραστηριότητα έξω στον ήλιο ή/και ενδεχομένως φορούν ρούχα που καλύπτουν περισσότερες περιοχές του δέρματος.[90] Αν και σε μελέτη ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών δεν καταγράφηκε κάποια διαφορά στην

δερματική σύνθεση βιταμίνης D μεταξύ παχύσαρκων και μη ατόμων,[91] η άμβλυνση του χάσματος στη σύνθεση της βιταμίνης θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι με την πάροδο της ηλικίας, το δέρμα χάνει προοδευτικά την ικανότητά του να συνθέτει βιταμίνη D.[92]

3. Συσσώρευση της βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό. Μελέτες με ραδιοϊσότοπα δείχνουν ότι το 80% της χορηγούμενης βιταμίνης D σε επίμυες εναποτίθεται γρήγορα στον λιπώδη ιστό, από όπου μετά απελευθερώνεται βραδέως.[86] Έτσι, τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό είναι μειωμένα χωρίς να υπάρχει πραγματική έλλειψη βιταμίνης D,. Μελέτες με υγρή χρωματογραφία και φασματοσκοπία μάζας έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της βιταμίνης D ορού και της ποσότητας του λιπώδη ιστού στο σώμα των ασθενών, ευρήματα που υπαινίσσονται ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημείο αποθήκευσης της βιταμίνης.[93] Τα παραπάνω συμβαδίζουν με αυτά μιας άλλης κλινικής μελέτης κατά την οποία ίσο ποσό υπεριώδους ακτινοβολίας και από του στόματος χορήγησης εργοκαλσιφερόλης οδήγησε σε κατά 57% λιγότερη αύξηση των επιπέδων 25(OH)D στην ομάδα των συμμετεχόντων με αυξημένο BMI.[94]

4. Μειωμένα επίπεδα από αραίωση. Μια απλούστερη εξήγηση για τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D δόθηκε σε μία μελέτη 686 ατόμων, όπου οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι μετά τη στάθμιση των επιπέδων της 25(OH)D στο σωματικό μέγεθος (και όχι στον BMI), βάσει ενός ογκομετρικού μοντέλου, οι διαφορές των επιπέδων της μεταξύ παχύσαρκων και μη εξαφανιζόταν.[95] Η εξήγηση αυτή κερδίζει έδαφος μεταξύ των ερευνητών το τελευταίο διάστημα. Η βιταμίνη D κατανέμεται στον λιπώδη ιστό, τους μυς, το ήπαρ, τον ορό και σε μικρότερα ποσά σε άλλους ιστούς και τα διαμερίσματα αυτά είναι αυξημένα στην παχυσαρκία.[96] Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το ίδιο ποσό συντιθέμενης ή εξωγενώς χορηγούμενης βιταμίνης D να οδηγεί σε μικρότερη συγκέντρωση στο αίμα των ατόμων με παχυσαρκία.[97] Προς επικύρωση αυτού του συμπεράσματος, η ομάδα του Drincic και των συνεργατών του, διαπίστωσαν αργότερα πως η απάντηση στην αναπλήρωση της 25(OH)D ήταν σε πλήρη εξάρτηση με το μέγεθος του ατόμου.[98] Αντιστοίχως, μετά από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η κατανομή της συντιθέμενης βιταμίνης D σε μεγαλύτερο όγκο οδηγεί επίσης σε μικρότερη αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό, σε σχέση με αυτή που θα παρατηρούνταν σε άτομο φυσιολογικού βάρους.

Τα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζουν την παχυσαρκία; Στα λιποκύτταρα εκφράζονται πυρηνικοί και διαμεμβρανικοί υποδοχείς βιταμίνης D (VDR)[99] και έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί με τους οποίους βιταμίνη D και ασβέστιο θα μπορούσαν να επηρεάζουν την εναπόθεση λίπους, και την ενεργειακή ισορροπία του οργανισμού,[99] ωστόσο οι μέχρι σήμερα μελέτες δεν έχουν καταλήξει σε κάποιο καλά τεκμηριωμένο συμπέρασμα εξαιτίας -μεταξύ άλλων- και προβλημάτων που αφορούσαν τη χρησιμοποιούμενη για τα πειράματα μεθοδολογία.

Χαρακτηριστικό της ασάφειας που επικρατεί σχετικά με τις δράσεις της βιταμίνης D είναι ότι, ενώ σε μία συγκεκριμένη *in vitro* μελέτη η καλσιτριόλη φαίνεται να εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις δράσεις στα λιποκύτταρα, η ίδια μελέτη απέτυχε να δείξει μείωση σε οποιονδήποτε δείκτη φλεγμονής *in vivo* μετά από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D.[100]. Σε άλλη μελέτη 2460 ατόμων, στα οποία προηγήθηκε η μέτρηση της 25(OH)D, βρέθηκε ότι συγκεντρώσεις στον ορό κάτω των 20 ng/ml σχετιζόταν όχι μόνο με προϋπάρχουσα αλλά και με την εμφάνιση νέων περιστατικών παχυσαρκίας.[101] Είναι σαφές πάντως πως το παραπάνω εύρημα δεν είναι αρκετό για να τεκμηριώσει μία ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση. Ενδεχομένως, τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D να είναι συνέπεια -και όχι αίτιο της παχυσαρκίας. Μια άλλη μεγάλη γενετική μελέτη έδειξε πως ο υψηλός BMI στους ασθενείς, αλλά και γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία φαίνονται να μειώνουν τα επίπεδα της 25(OH)D, ενώ αντίθετα γονίδια που σχετίζονταν με χαμηλή 25(OH)D είχαν ελάχιστη επίδραση στην παχυσαρκία.[102] Σε κλινικό επίπεδο, η αναπλήρωση της 25(OH)D δεν είχε καμία επίδραση στο σωματικό βάρος, στον BMI ή στο συνολικό λίπος του οργανισμού των ασθενών.[103]

Επίδραση της απώλειας βάρους στα επίπεδα της 25(OH)D. Υπάρχουν ενδείξεις πως η απώλεια βάρους οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα. Μελέτη που αφορούσε 383 παχύσαρκες γυναίκες οι οποίες συμμετείχαν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους διάρκειας 2 ετών έδειξε πως όσες από τις συμμετέχουσες έχασαν 5-10% του σωματικού τους βάρους, σημείωσαν αύξηση στα επίπεδα της 25(OH)D κατά 2.7 ng/ml, ενώ σε όσες η απώλεια βάρους ήταν >10% παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D κατά 5 ng/ml.

Σε μία άλλη μελέτη, που αφορούσε ασθενείς που είχαν καταφύγει στην χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (sleeve gastrectomy-Roux-en-Y gastric by-pass-RYGB), διαπιστώθηκε αύξηση της 25(OH)D τον πρώτο μήνα,[104] πιθανότατα λόγω μείωσης του όγκου κατανομής της βιταμίνης D. Ωστόσο, σε μακροπρόθεσμη βάση, τα επίπεδα της 25(OH)D μειώθηκαν. Πέντε χρόνια μετά από τη χειρουργική επέμβαση RYGB, οι συμμετέχοντες -αν και λάμβαναν στην πλειοψηφία τους φαρμακευτικά σκευάσματα αναπλήρωσης ασβεστίου και βιταμίνης D- είχαν μέση συγκέντρωση της 25(OH)D στο περιφερικό αίμα περί τα 20 ng/ml,[105] ενώ η οστική πυκνότητα και μικροαρχιτεκτονική των οστών τους φάνηκαν να επιδεινώνονται νωρίτερα και συγκεκριμένα 2 χρόνια μετά την επέμβαση, και παρά τα επαρκή επίπεδα 25(OH)D ορού που τούς είχε εξασφαλίσει η φαρμακευτική υποκατάσταση.[106] Η απώλεια οστικής μάζας στην περίπτωση αυτή δεν θα πρέπει να αποδοθεί αποκλειστικά στην βιταμίνη D, διότι υπάρχουν κι άλλες ορμόνες (όπως οι αντιποκίνες, η ινσουλίνη, τα οιστρογόνα κ.α.) αλλά και διατροφικοί παράγοντες που φαίνεται πως παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο εδώ.

III.3. Βιταμίνη D και Μεταβολικό Σύνδρομο

Σημαντικός όγκος μελετών που έγιναν την τελευταία 20ετία σε διεθνές επίπεδο, έχει διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D με την αντίσταση στην ινσουλίνη -με την πλειοψηφία των μελετών αυτών να συνδέει τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό με τον ΣΔ, το Μεταβολικό Σύνδρομο και την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και την δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος.[107],[108] Δεδομένα από την μελέτη NHANES επιβεβαίωσαν αυτή την παρατήρηση όσον αφορά τον ΣΔ και την αντίσταση στην ινσουλίνη στις διάφορες εθνολογικές ομάδες -πλην της μαύρης φυλής.[109],[110] Μετα-ανάλυση 28 μελετών από τους Parker et al, διερεύνησε την συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ και Μεταβολικού Συνδρόμου. Οκτώ εξ αυτών των μελετών εστίασαν στα επίπεδα 25(OH)D σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου. Κοινό εύρημα και των 8 μελετών ήταν η συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της 25(OH)D με μια σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης του Μεταβολικού Συνδρόμου σε άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας (OR= 0.49, 95%CI: 0.38-0.64).[111] Μια δεύτερη μετα-ανάλυση πολλών παλιότερων μελετών που εξέταζαν την σχέση που υπάρχει μεταξύ Μεταβολικού Συνδρόμου και βιταμίνης D - χωρίζοντας τις ομάδες των ασθενών ανάλογα με τα επίπεδα της τελευταίας, διαπίστωσε ότι η επάρκεια ή η έλλειψη της βιταμίνης D συνδεόταν με το Μεταβολικό Σύνδρομο στις διαστρωματικές (cross sectional) αλλά όχι στις διαχρονικές (longitudinal) μελέτες.[112]

Στη συνέχεια, μια σειρά από προοπτικές μελέτες ήρθαν να προχωρήσουν ένα βήμα παραπάνω στην έρευνα για την βιταμίνη D και το Μεταβολικό Σύνδρομο. Σε μελέτη 4164 ατόμων που είχαν μέση ηλικία περί τα 50 έτη, η επίπτωση του Μεταβολικού Συνδρόμου στην 5ετία ήταν 12,7% (ή 528 περιπτώσεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης ήταν μεγαλύτερος σε συμμετέχοντες με επίπεδα 25(OH)D <18ng/ml και 18-23ng/ml [OR = 1.41 (95%CI: 1.02-1.95) και 1.74 (95%CI:1.28-2.37) αντιστοίχως].[113] Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα σχετιζόταν αντιστρόφως με την περίμετρο μέσης, τα τριγλυκερίδια και την γλυκόζη νηστείας, όχι όμως με την HDL-C και την υπέρταση. Τέλος, σε μία άλλη, πιο πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά και συμπεριέλαβε διάφορες εθνικότητες, οι 489 συμμετέχοντες που παρακολουθήθηκαν για 3 χρόνια βρέθηκαν να έχουν κατά 37% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης Μεταβολικού

Συνδρόμου όταν τα αρχικά επίπεδα της 25(OH)D αυξανόταν κατά μία τυπική απόκλιση από την αρχική τιμή μετά προσαρμογή για δημογραφικούς, κοινωνικούς παράγοντες, φυσική δραστηριότητα και αντίσταση στην ινσουλίνη.[114]

Επιμέρους παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου και Βιταμίνη D. Αν και όπως ειπώθηκε παραπάνω, το σύνολο των μελετητών έδειξε με πληθώρα ερευνών πως τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ανευρίσκονται συχνά σε άτομα που πάσχουν από Μεταβολικό Σύνδρομο, δεν υπάρχει συμφωνία των ευρημάτων αυτών ως προς την συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τους επιμέρους παράγοντες που ορίζουν το Μεταβολικό Σύνδρομο, δηλαδή την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αυξημένη συγκέντρωση κοιλιακού λίπους, την υπέρταση και την δυσλιπιδαιμία.

Φυσικά, εφόσον είναι πλέον γνωστό ότι θεμελιώδες χαρακτηριστικό του Μεταβολικού Συνδρόμου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν είναι καθόλου απορίας άξιο το πώς αρκετές μελέτες εξέτασαν την συσχέτιση αυτής με την βιταμίνη D. Τα ευρήματα από τις μελέτες αυτές είναι γενικά αντικρουόμενα, καθώς σε φοιτητές διαφόρων εθνοτήτων [108] και σε άτομα με υπερπαραθυρεοειδισμό [115] υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα, ενώ σε άλλες ομάδες ατόμων με παχυσαρκία μετά από βariatρική επέμβαση,[116] και παχυσαρκία με Μεταβολικό Σύνδρομο απουσία ΣΔ, [117] δεν παρατηρήθηκε κάτι ανάλογο. Μία άλλη, προοπτική μελέτη 524 ασθενών χωρίς ΣΔ έδειξε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα και της εμφάνισης ΣΔ, μετά από 10ετή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση.[118] Αντίθετα, μελέτη 4097 ατόμων στην Φινλανδία δεν επιβεβαίωσε αυτήν την παρατήρηση.[119] Η αναπλήρωση της βιταμίνης D φαίνεται να τροποποιεί την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ασθενείς χωρίς ΣΔ, αλλά όχι και σε πάσχοντες [120],[121] ενώ σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη ατόμων με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose-IFG) η βιταμίνη D συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο φάνηκε να έχει θετική επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη (αλλά και στον γλυκαιμικό έλεγχο) των ασθενών.[122]

Με δεδομένο ότι παχυσαρκία και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D αποτελούν σταθερό εύρημα του συνόλου των σχετικών μελετών θα περίμενε κανείς ανάλογο εύρημα και σε ότι αφορά τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων στο αίμα των ασθενών. Όπως όμως και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, τα αποτελέσματα ποικίλουν. Μεγάλη μελέτη στην Νορβηγία

(n=10105) ανέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων ολικής χοληστερόλης του ορού, LDL-C και χαμηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων (αλλά παραδόξως και HDL-C) με μειωμένα επίπεδα της 25(OH)D.[123] Παραπλήσια ήταν τα ευρήματα και σε μια άλλη, αναδρομική μελέτη που αφορούσε 108.711 άτομα [124] ηλικίας 40-80 ετών, όπου διαπιστώθηκε πως τα άτομα με συγκέντρωση 25(OH)D>30ng/ml είχαν χαμηλότερη ολική χοληστερόλη, LDL-C και τριγλυκερίδια και υψηλότερη HDL-C σε σχέση με την ομάδα με επίπεδα <20ng/ml. Διόρθωση των επιπέδων της συγκέντρωσης της 25(OH)D στο αίμα συνδυαζόταν με αύξηση της HDL-C αλλά και της ολικής χοληστερόλης και μη σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και LDL-C. Οι Karatas et al, σε μία μελέτη 287 ατόμων με Μεταβολικό Σύνδρομο διαπίστωσαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στο αίμα και συγκέντρωσης της βιταμίνης D στο αίμα, αλλά όχι και συσχέτιση με τις υπόλοιπες παραμέτρους του Μεταβολικού Συνδρόμου.[125]

Η υπέρταση φαίνεται να έχει εποχιακή κατανομή που προσομοιάζει με αυτήν της βιταμίνης D.[126] Αρκετά νωρίτερα, είχε διατυπωθεί η υπόθεση πως οι μεταβολίτες της βιταμίνης D σχετίζονται με την υπέρταση, πιθανά μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης,[127] υπόθεση που ενισχύθηκε από πειραματικές μελέτες επίμυων που είχαν υποστεί αποκλεισμό των υποδοχέων VDR [128] και της 1α-υδροξυλάσης,[129] μεταβολές που συνοδεύονταν από αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης και συγκεντρώσεις αγγειοτενσίνης II και αναστρέφονταν με την χορήγηση 1,25(OH)₂D. Επιπλέον, τόσο οι VDR όσο και η 1α-υδροξυλάση εκφράζεται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων γεγονός που επίσης θα μπορούσε να σχετίζεται με τη αρτηριακή σκληρία και με την εμφάνιση υπέρτασης.[130]

Άλλες μεγάλες μελέτες έχουν εξετάσει επίσης την σχέση που υπάρχει μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της υπέρτασης καταλήγοντας ότι χαμηλότερα επίπεδα της πρώτης συνοδεύονται από αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση,[131] καθώς και αυξημένη συχνότητα υπέρτασης σε γυναίκες [132] και άτομα μέσης ηλικίας.[133] Ωστόσο και εδώ δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία.[134],[135] Οι μελέτες παρέμβασης που σχεδιάστηκαν επίσης δεν κατέληξαν σε κοινό συμπέρασμα: μετα-ανάλυση 11 εξ αυτών έδειξε μέτρια μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και καμία συσχέτιση με την συστολική [136] με την μεγαλύτερη μείωση της πίεσης να επιτυγχάνεται με την κλασική βιταμίνη D και όχι με την ενεργό μορφή της.

Κλινική επίδραση των χαμηλών επιπέδων της 25(OH)D στην παχυσαρκία και το Μεταβολικό Σύνδρομο. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών συνδέει την παχυσαρκία και το Μεταβολικό Σύνδρομο (ανεξάρτητα από τις παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις ως προς τις επιμέρους διαταραχές αυτού) με τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D. Θα ανέμενε κανείς, η ανεπάρκεια 25(OH)D να είχε σαν αποτέλεσμα μειωμένη καλσιτριόλη, μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου, αυξημένο οστικό μεταβολισμό και μείωση της οστικής μάζας. Απεναντίας όμως, τα άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος αποδείχθηκε πως έχουν μειωμένο οστικό μεταβολισμό και υψηλότερη οστική πυκνότητα σε σχέση τα άτομα φυσιολογικού βάρους.[137]

Η απουσία κλινικών επιπτώσεων στον σκελετό εγείρει το ερώτημα αν τα άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος έχουν πράγματι ανεπαρκή επίπεδα 25(OH)D. Ή αν η δράση άλλων ορμονών όπως η λεπτίνη, η αντιπονεκτίνη ή τα οιστρογόνα είναι σε θέση να αντirroπήσουν την έλλειψη της βιταμίνης D.[138] Με δεδομένο ότι τον τελευταίο καιρό, έχουν δημοσιευτεί πολλές εκτεταμένες έρευνες επί των πλειοτροπικών μη παραδοσιακών δράσεων της βιταμίνης D, ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα μελέτης του πληθυσμού της NHANES, σύμφωνα με το οποίο τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό του αίματος σχετιζόταν με αυξημένη συνολική θνησιμότητα σε γυναίκες σε εμμηνόπαυση με φυσιολογική περίμετρο μέσης, ενώ η συσχέτιση αυτή φαινόταν να εξαφανίζεται στις γυναίκες με κοιλιακή παχυσαρκία. [138] Το αποτέλεσμα είναι ενδεικτικό της πολυπλοκότητας της σχέσης μεταξύ βιταμίνης D και παχυσαρκίας, και ίσως και του γεγονότος ότι η τελευταία ενδεχομένως να τροποποιεί τις κλινικές επιπτώσεις της 25(OH)D.

Συνοψίζοντας, τα στοιχεία από την μέχρι τώρα διεθνή βιβλιογραφία είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν το αν είναι ή όχι θεμιτή η χορήγηση βιταμίνης D για τη θεραπεία της υπέρτασης ή οποιασδήποτε άλλης παραμέτρου του Μεταβολικού Συνδρόμου. Αν και παρατηρείται σε μεγάλο όγκο μελετών συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων 25(OH)D και του Μεταβολικού Συνδρόμου (ή επιμέρους διαταραχών αυτού) αιτιολογική σύνδεση -και πολύ περισσότερο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που να συνδέει τις καταστάσεις αυτές δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα.

III.4. Παραθορμόνη (PTH)

Η PTH είναι -μαζί με την καλσιτριόλη- οι δύο κύριες ορμόνες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου. Είναι υπεύθυνη για την λεπτό προς λεπτό διατήρηση εντός μικρού εύρους της συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου πλάσματος, ενώ, όπως ήδη αναφέρθηκε, διεγείρει και την μετατροπή της καλσιδιόλης σε καλσιτριόλη στα νεφρικά σωληνάρια.[139]

Η παραθορμόνη είναι ένα πεπτίδιο μονής αλυσού αποτελούμενη από 84 αμινοξέα. Το γονίδιο της βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11. Παράγεται από τους παραθυρεοειδείς ως απάντηση στην μείωση του ιονισμένου ασβεστίου του πλάσματος. Την μεταβολή αυτή ανιχνεύει ο υποδοχέας ανιχνευτής ασβεστίου (CaSR). Ο υποδοχέας αυτός είναι ένα πολυπεπτίδιο 1078 αμινοξέων που βρίσκεται στην μεμβράνη των παραθυρεοειδικών κυττάρων, στα νεφρικά σωληνάρια, στα κύτταρα C του θυρεοειδούς, στο ΚΝΣ και στα οστά.

Η παραθορμόνη συντίθεται ως πρώτη μορφή (προ-προ παραθορμόνη) που αποτελείται από 115 αμινοξέα και διασπάται, εντός των παραθυρεοειδικών κυττάρων, στο αμινοτελικό τμήμα, αρχικά στην προ-παραθορμόνη (90 αμινοξέα) και εν τέλει στην τελική της δραστική μορφή (84 αμινοξέα). Αποθηκεύεται σε εκκριτικά κυστίδια στο κυτταρόπλασμα τα οποία περιέχουν εκτός της ολικής PTH (iPTH) και καρβοξυτελικά (cPTH) και αμινοτελικά τμήματα αυτής (nPTH) και εκκρίνεται με εξωκύττωση.[140]

Κατά την υποασβεσταιμία εκκρίνεται το δραστικό μόριο της παραθορμόνης (1-84 PTH) ενώ σε υπερασβεσταιμία το ανενεργό καρβοξυτελικό της τμήμα. Έτσι ενώ σε φυσιολογική τιμή ασβεστίου του ορού το δραστικό μόριο αποτελεί το 20% του συνόλου των μορίων παραθορμόνης της κυκλοφορίας, το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 33% στην υποασβεσταιμία και μειώνεται στο 4% στην υπερασβεσταιμία. Μετά την έκκρισή της απομακρύνεται γρήγορα από την κυκλοφορία αφού διασπαστεί σε καρβοξυτελικά και αμινοτελικά τμήματα στο ήπαρ και τους νεφρούς. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της iPTH είναι 2-4 λεπτά, ενώ του καρβοξυτελικού τμήματος είναι 5-10 φορές μεγαλύτερος

Οι μορφές κυκλοφορούντων μορίων της παραθορμόνης που έχουν προσδιοριστεί είναι:

1. Η ολική (iPTH 1-84) η οποία είναι βιολογικά δραστικό μόριο, 5-30%
2. Το καρβοξυτελικά τμήματα, 70-95%
3. Το αμινοτελικά τμήματα σε μικρό ποσοστό.

Τα διάφορα μόρια παραθορμόνης ασκούν τις βιολογικές τους δράσεις μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς. Ο γνωστότερος είναι ο PTH/PTHrP υποδοχέας παλαιότερα γνωστός ως PTH1R ο οποίος βρίσκεται στα οστά και τους νεφρούς αλλά και σε άλλες θέσεις όπως το δέρμα, ο μαστός, τα αγγεία και το πάγκρεας. Τα μόρια που μπορεί να συνδεθούν είναι τόσο η ολική PTH όσο και το αμινοτελικό της τμήμα (PTH 1-34), αλλά και η PTHrP και το κλινικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου. Ένας δεύτερος υποδοχέας ο PTH2R συνδέει εκλεκτικά την iPTH και όχι την PTHrP. Εντοπίζεται στο καρδιαγγειακό, το κεντρικό νευρικό και το γαστρεντερικό σύστημα, όπως και στους πνεύμονες και τους όρχεις και πιθανά σχετίζεται με την αίσθηση του πόνου και όχι με τον μεταβολισμό του ασβεστίου. Μια τρίτη ομάδα υποδοχέων ανακαλύφθηκε πρόσφατα οι υποδοχείς C-PTHrPs οι οποίοι συνδέουν το καρβοξυτελικό άκρο της PTH. Το μόριο αυτό θεωρούνταν μέχρι πρότινος βιολογικά αδρανές, φαίνεται όμως να έχει υπασβεστιαϊκή δράση.

Βιολογικές δράσεις της παραθορμόνης. Οι κλασσικές δράσεις της PTH στον μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου είναι η αύξηση του ιονισμένου ασβεστίου του ορού, η φωσφατουρία και η διέγερση της σύνθεσης καλσιτριόλης και ασκούνται μέσω του PTH/PTHrP υποδοχέα.

Σκελετικές δράσεις της PTH. Ο σκελετός αποτελεί την κύρια δεξαμενή ασβεστίου του οργανισμού. Η παραθορμόνη απελευθερώνει ασβέστιο από την δεξαμενή αυτή σε δύο φάσεις:

- Άμεσα, κινητοποιώντας το ασβέστιο που είναι εύκολα προσβάσιμο και σε ισορροπία με το εξωκυττάριο υγρό.
- Όψιμα, μέσω ενεργοποίησης της οστικής απορρόφησης που απελευθερώνει ασβέστιο (αλλά και φώσφορο) από τα οστά.

Νεφρικές δράσεις της PTH.

Επαναρρόφηση ασβεστίου. Το ασβέστιο επαναρροφάται σε πολλά τμήματα κατά μήκος του νεφρώνα και με διάφορους μηχανισμούς. Ο κύριος όγκος του επαναρροφάται παθητικά στο εγγύς σωληνάριο ακολουθώντας την ευνοϊκή ηλεκτροχημική κλίση που δημιουργεί η επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος. Στον άπω νεφρώνα η μεταφορά είναι ενεργητική και λαμβάνει χώρα στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το παρακείμενο συνδετικό σωληνάριο.[141] Η παραθορμόνη δρα σε αυτά τα σημεία του νεφρώνα διεγείροντας την επαναρρόφηση ασβεστίου, οπότε η μειωμένη έκκριση της σε καταστάσεις αυξημένου ιονισμένου ασβεστίου οδηγεί σε υπερασβεστιουρία και επαναφορά του ασβεστίου σε φυσιολογικές τιμές.

Επαναρρόφηση φωσφόρου. Η παραθορμόνη αναστέλλει την επαναρρόφηση φωσφόρου κυρίως στο εγγύς αλλά και στο άπω σωληνάριο. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μειωμένης ενεργότητας, εισόδου ενδοκυττάρια ή και αποδόμησης των συμμεταφορέων νατρίου-φωσφόρου στην αυλική μεμβράνη του εγγύς σωληναρίου.[142]

Σύνθεση καλσιτριόλης. Η παραθορμόνη διεγείρει την σύνθεση της 1α-υδροξυλάσης στα εγγύς σωληνάρια και επομένως την μετατροπή της καλσιδιόλης σε καλσιτριόλη. Για το λόγο αυτό 50% των ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν αυξημένα επίπεδα καλσιτριόλης. Επιπρόσθετα η παραθορμόνη μειώνει και την δραστικότητα της 24-υδροξυλάσης που αδρανοποιεί την καλσιτριόλη.

Άλλες δράσεις της παραθορμόνης. Στα πλαίσια διερεύνησης των κλινικών εκδηλώσεων του υπερπαραθυρεοειδισμού, πειραματικές μελέτες έχουν εντοπίσει δράσεις της παραθορμόνης σε έντερο, ήπαρ, λιπώδη ιστό, καρδιαγγειακή και νευρομυϊκή λειτουργία. Οι διαταραχές στην ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και στον μεταβολισμό των λιπιδίων που παρατηρούνται στο μεταβολικό σύνδρομο, απαντούν επίσης στον υπερπαραθυρεοειδισμό. Ομοίως οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, και νευρομυϊκές διαταραχές. Στους ασθενείς με ΧΝΝ τα αυξημένα επίπεδα PTH συνδέονται με υπέρταση και αγγειακές επασβεστώσεις. Οι παραπάνω δράσεις της παραθορμόνης, γνωστές και ως «μη κλασικές», δεν είναι γνωστό με ποιους μηχανισμούς ή υποδοχείς επιτυγχάνονται, ενώ το γεγονός ότι η παραθυρεοειδεκτομή δεν οδηγεί πάντα σε βελτίωση των διαταραχών αυτών, καθιστά αμφίβολο το αν η PTH άμεσα είναι υπεύθυνη για την εμφάνισή τους.

III.5. Παραθορμόνη και Παχυσαρκία

Ειδικά την τελευταία δεκαετία, και με δεδομένη της εκρηκτική αύξηση της παχυσαρκίας, η σχέση παραθορμόνης και αυξημένου σωματικού βάρους (ή άλλων σχετικών με την παχυσαρκία δεικτών) έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητικών ομάδων. Αν και η θετική συσχέτιση των δύο αυτών παραμέτρων αποτελεί κοινό τόπο πολλών μελετών, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται αλλά και η αιτιολογική τους σχέση δεν έχουν ακόμη επαρκώς διευκρινιστεί.

Εξετάζοντας τα επίπεδα της παραθορμόνης σε σχέση με το σωματικό βάρος (αλλά και το μεταβολικό σύνδρομο) θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Για τον μεν πρωτοπαθή, πρόσφατη μετα-ανάλυση 17 μελετών 617 ασθενών με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και 1248 υγιείς μάρτυρες διαπίστωσε πως οι πρώτοι είχαν σημαντικά μεγαλύτερο σωματικό βάρος και BMI.[143] Η παρατήρηση αυτή αποτελεί κοινό τόπο της μεγάλης πλειοψηφίας των σχετικών μελετών.

Στον γενικό πληθυσμό η παρουσία αυξημένου σωματικού βάρους έχει σχετιστεί με αυξημένη οστική πυκνότητα και υψηλότερα επίπεδα παραθορμόνης.[144] Αν και οι περισσότεροι παχύσαρκοι έχουν φυσιολογικό ασβέστιο ορού η παρουσία των διαταραχών αυτών οδήγησε πολλούς στο να κατατάξουν τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό στις ενδοκρινικές διαταραχές της παχυσαρκίας.[145] Παρά τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος δεν είναι σαφές εάν η έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D ευθύνεται για τα αυξημένα επίπεδα PTH. Παρουσία ανεπαρκών επιπέδων 25(OH)D διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων μόνο το 10-33% παρουσιάζουν αύξηση και των επιπέδων PTH.[146]

Τα επίπεδα της παραθορμόνης σε σχέση με το σωματικό βάρος έχουν μελετηθεί σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Οι Reid et al μελέτησαν γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με φυσιολογικό ασβέστιο ορού διαπίστωσαν θετική συσχέτιση των επιπέδων PTH ορού με το BMI και την εκατοστιαία περιεκτικότητα του οργανισμού σε λίπος.[144] Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλων μελετών σε νεαρές γυναίκες ηλικίας 25-42 ετών [147] και σε αφροαμερικανούς.[148] Μελέτη 8000 περίπου ανδρών και γυναικών στην Νορβηγία (5thTromsø Study) κατέληξε στο συμπέρασμα πως η PTH σχετίζεται με το BMI, και στα δύο φύλα, μετά την προσαρμογή των δεδομένων για την ηλικία των συμμετεχόντων, την

φυσική τους δραστηριότητα και το ασβέστιο ορού. Επίσης συμπέραναν πως αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης παχυσαρκίας.[87] Ορισμένοι ερευνητές προχώρησαν ένα βήμα παραπέρα: με τη χρήση DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry), υπολόγισαν το ποσοστό σωματικού λίπους και διαπίστωσαν ισχυρότερη σχέση του υπερπαραθυρεοειδισμού με αυτό και λιγότερο με το BMI.[149]

Παρά τα κοινά ευρήματα των προαναφερθεισών μελετών, η αιτιολογική σχέση παχυσαρκίας και αυξημένων επιπέδων παραθορμόνης δεν είναι γνωστή. Ως πιθανή εξήγηση προτάθηκε η αντίσταση στις δράσεις της παραθορμόνης σε υπέρβαρους ασθενείς, χαρακτηριστικό που εμπλέκεται και στην παθοφυσιολογία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στην ΧΝΝ, αλλά και τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D.[150] Ορισμένοι θεωρούν πως η παχυσαρκία αυξάνει την παραθορμόνη ενώ άλλοι το αντίστροφο. Τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης μπορεί να αυξάνουν το σωματικό βάρος είτε προκαλώντας είσοδο ασβεστίου στα λιποκύτταρα, αναστέλλοντας την προκαλούμενη από τις κατεχολαμίνες λιπόλυση [151] είτε αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη.[152]

Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί για την επίδραση του αυξημένου σωματικού λίπους στην εμφάνιση υπερπαραθυρεοειδισμού είναι αυτός της επίδρασής του στον σχηματισμό συμπλόκων του ασβεστίου και την σύνδεσή του τελευταίου με πρωτεΐνες. Η εκσεσημασμένη παχυσαρκία επηρεάζει τον σχηματισμό συμπλόκων του ασβεστίου με άλλα ανιόντα με τελικό αποτέλεσμα την μειωμένη σωληναριακή του επαναρρόφηση. Η συνακόλουθη μείωση του ιονισμένου ασβεστίου ορού οδηγεί σε αύξηση της PTH.[153] Εναλλακτικός ή συμπληρωματικός του παραπάνω μηχανισμού είναι αυτός που θεωρεί ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τροποποιούν την σύνδεση ασβεστίου με πρωτεΐνες.[154] Προς επίρρωση των παραπάνω οι Lind et al παρατήρησαν θετική συσχέτιση του λόγου του ολικού προς το ιονισμένο ασβέστιο και του δείκτη μάζας σώματος.[155] Τέλος η συχνά παρατηρούμενη σε υπέρβαρους και παχύσαρκους αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης ορού και αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγεί σε υπερπαραθυρεοειδισμό. Η υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οδηγεί σε αυξημένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα η οποία θεωρητικά θα μπορούσε μέσω της μείωσης του ιονισμένου ασβεστίου ορού να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση παραθορμόνης και υπερπαραθυρεοειδισμό.[156]

Από την άλλη η παχυσαρκία μπορεί να προκαλεί άνοδο των επιπέδων της παραθορμόνης μέσω της υποβιταμίνωσης D, που όπως ήδη αναφέρθηκε αποτελεί σταθερό εύρημα σε υπέρβαρους πληθυσμούς. Το κλασικό σχήμα: τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D οδηγούν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες είτε αυτές επικεντρώνονται σε υπέρβαρους είτε σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είτε σε ΧΝΝ. Στη μελέτη των Hulthén και συνεργατών που περιλάμβανε άτομα με παχυσαρκία, μόνο το 23% των συμμετεχόντων είχε επαρκή επίπεδα 25(OH)D (>30 ng/ml). Ωστόσο μόνο το 14% είχε αυξημένα επίπεδα PTH ενώ κανείς δεν είχε αυξημένα επίπεδα ασβεστίου.[150] Οι ερευνητές αρχικά προκάλεσαν υπασβεστιαϊμία στου συμμετέχοντες με τη χορήγηση κιτρικού καλίου και εν συνεχεία υπερασβεστιαϊμία με την χορήγηση ασβεστίου. Η παραθορμόνη αρχικά αυξήθηκε και εν συνεχεία μειώθηκε όπως ήταν αναμενόμενο, παρατήρησαν όμως αυξημένη ευαισθησία των ατόμων με παχυσαρκία στο ερέθισμα της υπασβεστιαϊμίας: μικρότερες τιμές ασβεστίου οδηγούσαν σε αυξημένη έκκριση PTH.

Αρκετές μελέτες παρέμβασης σχεδιάστηκαν στην προσπάθεια τεκμηρίωσης μιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και υπερπαραθυρεοειδισμού αλλά και στοιχειοθέτησης των υπεύθυνων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Οι περισσότερες αφορούν μικρά δείγματα ατόμων λόγω και αντικειμενικών δυσκολιών (π.χ. άτομα που είχαν υποβληθεί σε βαριατρική επέμβαση). Οι μελέτες θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε 2 κατηγορίες: α) σε μελέτες όπου εξετάστηκε η επίδραση της απώλειας βάρους, είτε με διαιτητική παρέμβαση, είτε χειρουργικά (βαριατρική επέμβαση), στις βιοχημικές παραμέτρους του υπερπαραθυρεοειδισμού και β) σε μελέτες που ο υπό εξέταση πληθυσμός έλαβε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

Η απώλεια βάρους σε παιδιά [157] και ενήλικες [158] μετά άσκηση και ειδικό πρόγραμμα διατροφής μείωσε την PTH σε επίπεδα ανάλογα με την απώλεια βάρους. Κλινικές δοκιμές εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης ασβεστίου [159] και ενεργοποιημένης 1α-υδροξυβιταμίνης D [160] στο σωματικό βάρος. Και οι δύο θεραπείες μείωσαν τα επίπεδα παραθορμόνης ενώ οι ομάδες που έλαβαν την αγωγή παρουσίασαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Σε μελέτη παρέμβασης διάρκειας 8 εβδομάδων, με χορήγηση από του στόματος βιταμίνης D σε παχύσαρκα άτομα με ανεπάρκεια 25(OH)D, δεν διαπιστώθηκε καμιά επίδραση στην iPTH παρά την

στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων 25(OH)D.[161] Καμία επίδραση στην παραθορμόνη δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση είτε πέτυχαν αύξηση των επιπέδων της 25(OH)D[162] είτε όχι [163] σε μία μάλιστα διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων της PTH η οποία αποδόθηκε από τους ερευνητές στην μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου και παραθορμόνης απότοκος της επέμβασης. [164]

Συμπερασματικά, θα λέγαμε πως αν και τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης σε άτομα με αυξημένο σωματικό λίπος είναι σταθερό εύρημα σε αρκετές μελέτες, η αιτιολογική τους σχέση, ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός και κυρίως το κλινικό αντίκτυπο αυτών των παρατηρήσεων δεν έχουν διευκρινιστεί.

III.6. Παραθορμόνη και Μεταβολικό Σύνδρομο

Συσχέτιση αυξημένων επιπέδων παραθορμόνης με αυξημένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου όπως και με τις επιμέρους παραμέτρους του, έχουν διαπιστωθεί σε διάφορες πληθυσμιακές και εθνολογικές ομάδες. Σε μελέτη 1070 ατόμων σε περιοχή μεγάλης ηλιοφάνειας (Καλιφόρνια) διαπιστώθηκε αυξημένη σχετική πιθανότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου και αυξημένων επιπέδων PTH σε ηλικιωμένους άνδρες (και όχι σε γυναίκες ή άλλες ηλικιακές ομάδες) και καμία παρόμοια σύνδεση με τα επίπεδα 25(OH)D.[134] Παραπλήσιο ήταν και το συμπέρασμα μελέτης ανάλογου αριθμού συμμετεχόντων σε περιοχή εξαιρετικά μικρής ηλιοφάνειας αυτή τη φορά (Νορβηγία): τα υψηλότερα επίπεδα PTH (και όχι αυτά της βιταμίνης D) ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης του μεταβολικού συνδρόμου.[165] Απεναντίας τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D (<20ng.ml) και όχι τα επίπεδα παραθορμόνης συνοδεύονταν από υψηλότερη πιθανότητα μεταβολικού συνδρόμου σε 1286 Ολλανδούς μεγάλης ηλικίας (65-88 ετών).[166] Ενδεικτικό της μη ομοφωνίας είναι το γεγονός ότι η ίδια περίπου ομάδα ερευνητών που εκπόνησε την μελέτη στην Καλιφόρνια δημοσίευσε μελέτη μετά ένα έτος που αν και επιβεβαιώνει την θετική συσχέτιση PTH και μεταβολικού συνδρόμου, παρατήρησε αρνητική συσχέτιση της 25(OH)D με το μεταβολικό σύνδρομο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα δύο φύλα, ανεξάρτητη από άλλους συνεπιδρώντες παράγοντες.[167] Τέλος, μελέτες εμφανίζουν την παραθορμόνη ως προγνωστικό παράγοντα μεταβολικού συνδρόμου παρουσία είτε υψηλών [134] είτε μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D.

Η παράθεση των παραπάνω μελετών δείχνει αφενός την απουσία τεκμηριωμένου παθοφυσιολογικού μηχανισμού που να συνδέει την παραθορμόνη με το μεταβολικό σύνδρομο και αφετέρου ότι τόσο στην παχυσαρκία όσο και στο μεταβολικό σύνδρομο τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό δεν συνοδεύονται από ανάπτυξη υπερπαραθυρεοειδισμού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

α) Να διερευνηθεί η επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους αλλά και της παρουσίας Μεταβολικού Συνδρόμου στους δείκτες οστικού μεταβολισμού.

β) Να διερευνηθεί η συσχέτιση των δεικτών οστικού μεταβολισμού [25(OH)D, 1,25(OH)₂D, PTH] με τον eGFR σε υπέρβαρους/παχύσαρκους αλλά και άτομα φυσιολογικού βάρους.

γ) Να μελετηθούν δημογραφικοί ή βιοχημικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D και της PTH στην χρόνια νεφρική νόσο σε ασθενείς με συνυπάρχον Μεταβολικό Σύνδρομο ή παχυσαρκία.

Ειδικότερα, η μελέτη χωρίζεται σε **δύο ενότητες**:

Στην **1η ενότητα**, εξετάζεται η επίδραση της παχυσαρκίας, όπως αυτή εκτιμάται με τον BMI σε δείκτες οστικού μεταβολισμού ατόμων με διαφορετικά επίπεδα του eGFR.

Στην **2η ενότητα**, μελετώνται οι δείκτες οστικού μεταβολισμού (μεταβολίτες βιταμίνης D, PTH) σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο και μειωμένο ή φυσιολογικό eGFR.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

1η ΕΝΟΤΗΤΑ.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ

IV.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν

Μελετήθηκαν 104 ενήλικοι ασθενείς που επισκέφτηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία ΧΝΝ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και είχαν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Η ένταξη των ασθενών έγινε από έναν ιατρό υπεύθυνο του συγκεκριμένου τμήματος το οποίο λειτουργούσε μία φορά την εβδομάδα και διήρκεσε 12 (δώδεκα) μήνες και έγινε μετά από ενημέρωση και προφορική συγκατάθεση των ασθενών.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 επιμέρους ομάδες ανάλογα με την εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση (eGFR):

- Ομάδα G1: $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (n=53)
- Ομάδα G2: $30 \leq eGFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (n=35)
- Ομάδα G3: $15 \leq eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (n=16)

Πενήντα άτομα με $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ και επίπεδα σπειραματικής διήθησης συγκρίσιμα με της ομάδας των ατόμων με αυξημένο BMI συγκρότησαν την ομάδα ελέγχου. Αντίστοιχα με την ομάδα υπέρβαρων ατόμων, η ομάδα ελέγχου χωρίστηκε ανάλογα με την eGFR σε 3 υποομάδες:

- Ομάδα G1-nw: $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (n=23)
- Ομάδα G2-nw: $30 \leq eGFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (n=18)
- Ομάδα G3-nw: $15 \leq eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (n=9)

Η κατάταξη των ασθενών έγινε αποκλειστικά βάσει των επιπέδων eGFR όπως αυτή εκτιμήθηκε με την εξίσωση MDRD και όχι στην παρουσία ή όχι ΧΝΝ. Ο ορισμός της ΧΝΝ και ο τρόπος εκτίμησης της σπειραματικής διήθησης θα παρουσιαστούν εκτενέστερα στην ενότητα «Μέθοδοι».

Από το σύνολο των συμμετεχόντων της μελέτης εξαιρέθηκαν ασθενείς που λάμβαναν ήδη συμπληρώματα βιταμίνης D ή ασβεστίου, κορτικοειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D. Επίσης δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με νεόπλασμα, ενεργό λοίμωξη, παθολογική ηπατική λειτουργία καθώς και ασθενείς που εμφάνισαν μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οξύ πνευμονικό οίδημα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) το τελευταίο 6μηνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

IV. 2. Μέθοδοι

Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν στη μελέτη κατά την πρωινή τους επίσκεψη στο ιατρείο όπου ελήφθη αναλυτικό ιατρικό ιστορικό και εξετάστηκαν κλινικά. Μετρήθηκε και καταγράφηκε το σωματικό τους βάρος, το ύψος και η περίμετρος μέσης. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο μέσο της απόστασης από το κάτω χείλος του πλευρικού τόξου μέχρι το άνω χείλος της λαγόνιας ακρολοφίας. Ο BMI υπολογίστηκε με τον ακόλουθο τύπο: $BMI (kg/m^2) = \text{σωματικό βάρος (kg)} / [\text{ύψος (m)}]^2$. Βάσει του ορισμού της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.) ως υπέρβαροι θα αναφέρονται στο εξής οι συμμετέχοντες με BMI 25-29.9 kg/m² και ως παχύσαρκοι αυτοί με BMI ≥ 30 kg/m².

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε και στα δύο άκρα, σε καθιστή θέση μετά ανάπαυση 10 λεπτών. Έγιναν 3 μετρήσεις με ηλεκτρονικό σφυγμομανόμετρο και υπολογίστηκε η μέση τιμή αρτηριακής πίεσης. Ως πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ορίστηκαν οι ασθενείς που είτε είχαν επίπεδα αρτηριακής πίεσης κατά την επίσκεψη στο ιατρείο ≥ 140/90 mmHg, είτε λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή.

Ελήφθησαν δείγματα αίματος και ούρων μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία. Οι μετρήσεις έγιναν στο Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και στο Εργαστήριο του Τομέα Υγείας Παιδιού του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα προσδιορίστηκε με την Μέθοδο της εξοκινάσης (τιμές αναφοράς 70-125 mg/dl) και η ινσουλίνη ορού με ανοσοενζυμική μέθοδο με φθορίζον προϊόν η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική των μικροσωματιδίων (τιμές αναφοράς 6-24 μU/ml).

Ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dl καθώς και όσοι λάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή θεωρήθηκε ότι έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη. Οι έχοντες επίπεδα γλυκόζης ≥ 100 mg/dl αλλά < 126 mg/dl θεωρήθηκε ότι είχαν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (impaired fasting glucose, IFG), ενώ αυτοί με επίπεδα γλυκόζης < 100 mg/dl φυσιολογική γλυκόζη (normal fasting glucose, NFG).

Η ολική χοληστερόλη (TC), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) και τα τριγλυκερίδια (TG) μετρήθηκαν με ενζυμικές μεθόδους σε αυτόματο αναλυτή. Ακολούθως υπολογίστηκε η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C) με την χρήση της εξίσωσης του Friedwald: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$.

Η κρεατινίνη ορού μετρήθηκε με την μέθοδο Jaffe (τιμές αναφοράς 0.6-1.2mg/dl) και βάσει αυτής εκτιμήθηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) με την αναθεωρημένη εξίσωση τεσσάρων μεταβλητών της μελέτης MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $eGFR = 186 * \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}^{-1.154} * \text{ηλικία}^{-0.203} * 0,742$ (για γυναίκα).

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της 25(OH)D στον ορό έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA) χρησιμοποιώντας το kit της IDS Systems Ltd, UK (τιμές αναφοράς 20-70 ng/ml). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι στα 2 ng/ml. Ο συντελεστής ακριβείας στον ίδιο προσδιορισμό είναι 5.3% και μεταξύ προσδιορισμών 6.4%. Η ποσότητα ορού που χρησιμοποιήθηκε ήταν 25μl από κάθε ασθενή. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία επίπεδα της 25(OH)D ≥ 30 ng/ml ορίστηκαν ως επαρκή.[168]

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της 1,25(OH)₂D στον ορό έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA) μετά από ανοσοεκχύλιση με υψηλής ειδικότητας στερεάς φάσης μονοκλωνικό αντίσωμα 1,25 χρησιμοποιώντας το kit της IDS Systems Ltd, UK (τιμές αναφοράς 20-100 pg/ml). Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 2.5 pg/ml. Ο συντελεστής ακριβείας στον ίδιο προσδιορισμό είναι 10.5% και μεταξύ προσδιορισμών 17.1%. Η ποσότητα ορού που χρησιμοποιήθηκε ήταν 500 μl.

Τέλος, να αναφερθεί ότι η μέτρηση των επιπέδων της PTH στο αίμα έγινε με τη μέθοδο του ανοσοπροσδιορισμού στερεάς φάσης με χημειοφωταύγεια με τον αναλυτή Immulite 1000 (τιμές αναφοράς 12-72 pg/ml).

IV.3. Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται:

- (α) ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή,
- (β) ως διάμεση τιμή–ενδοτεταρτημοριακό εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική, και
- (γ) ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Η εκτίμηση της ισχύος και της κατεύθυνσης της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών έγινε με τη χρήση του κατάλληλου ανά περίπτωση συντελεστή συσχέτισης Pearson ή Spearman. Η σύγκριση των τιμών των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των ομάδων συμμετεχόντων στη μελέτη έγινε με τη χρήση του στατιστικού t-test, της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA), της δοκιμασίας χ^2 ή μη παραμετρικών τεστ κατά περίπτωση. Η μελέτη της επίδρασης των διαφόρων μεταβλητών στα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D και στην PTH μελετήθηκε με την χρήση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Παράμετροι με συσχέτιση με στατιστική σημαντικότητα $p < 0.1$ στην μονοπαραγοντική ανάλυση μελετήθηκαν περαιτέρω με πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης. Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Για την εκτέλεση της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο: Statistical Package for the Social Sciences software version 17 (SPSSInc., Chicago Ill., USA).

IV.4. Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων όσο και αυτών με φυσιολογικό BMI, ανά επίπεδο eGFR παρατίθενται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Δημογραφικά και Σωματομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανά επίπεδο eGFR				
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (n=104)	Φυσιολογικού Βάρους (n=50)	p*
Ηλικία (έτη)	>60	57.7 (±12.2)	62.5 (±10.1)	0.100
	30-59	67.1 (±11.0)	60.0 (±14.7)	0.056
	15-29	68.3 (±7.2)	57.9 (±16.3)	0.100
	Σύνολο	62.5 (±12.1)	60.8 (±12.9)	0.432
Άνδρες n (%)	>60	28 (53%)	11 (48%)	0.688
	30-59	21 (60%)	11 (61%)	0.938
	15-29	6 (38%)	4 (44%)	0.734
	Σύνολο	55 (53%)	26 (52%)	0.918
BMI (kg/m ²)	>60	30.1 (±3.6)	24.4 (± 0.6)	<0.001
	30-59	30.7 (±3.7)	23.8 (±1.0)	<0.001
	15-29	32.2 (±3.9)	23.1 (±1.8)	<0.001
	Σύνολο	30.7 (±3.7)	23.9 (±1.2)	<0.001
Σωματικό Βάρος (Kg)	>60	81.5 (±9.5)	63.7 (±7.8)	<0.001
	30-59	82.7 (±8.3)	66.3 (±9.1)	<0.001
	15-29	82.7 (±11.4)	65.2 (±9.8)	<0.001
	Σύνολο	82.1 (±9.6)	64.9 (±8.3)	<0.001
Περίμετρος Μέσης (cm)	>60	105.4 (±8.5)	89.3 (±6.0)	<0.001
	30-59	106.4 (±7.3)	87.7 (±9.9)	<0.001
	15-29	110.0 (±11.1)	86.8 (±4.1)	<0.001
	Σύνολο	106.5 (±8.7)	88.3 (±7.3)	<0.001
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, του Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ή του qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, ως διάμεση τιμή –ενδοτεταρτημοριακό εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική και ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές. Αριθμός συμμετεχόντων ανά κατηγορία eGFR: Α. υπέρβαροι/παχύσαρκοι eGFR ≥60 (n=53), 30-59 (n=35) και 15-29 (n=16) Β φυσιολογικού βάρους eGFR ≥60 (n=23), 30-59 (n=18) and 15-29 (n=9).				

Στην ομάδα υπέρβαρων και παχύσαρκων, τα άτομα της ομάδας G1 ήταν νεότερα συγκριτικά με τις ομάδες G2 και G3 (57.7±12.2 έτη έναντι 67.1±11.0 και 68.3±7.2 έτη, p=0.001 και p=0.005 αντιστοίχως). Οι τρεις υποομάδες δεν διέφεραν ως προς το σωματικό

βάρος, την περίμετρο μέσης και τον BMI. Στις αντίστοιχες συγκρίσεις στην ομάδα των ατόμων με φυσιολογικό βάρος δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε καμία από τις παραπάνω παραμέτρους.

Στις συγκρίσεις μεταξύ υπέρβαρων/παχύσαρκων και ατόμων φυσιολογικού βάρους και παρόμοια επίπεδα σπειραματικής διήθησης, καταγράφηκαν, όπως ήταν αναμενόμενο, σημαντικές διαφορές στο σωματικό βάρος, την περίμετρο μέσης και το BMI, δεν παρατηρήθηκαν όμως διαφορές στην ηλικία και στο ποσοστό των ανδρών.

Πίνακας 8: Γλυκόζη, Αντίσταση στην Ινσουλίνη, Αρτηριακή Πίεση ανά επίπεδο eGFR				
	eGFR (ml/min/1.73m²)	Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (n=104)	Φυσιολογικού Βάρους (n=50)	p*
Γλυκόζη Νηστείας (mg/dl)	>60	100.0 (89.0, 114.0)	92.0 (85.0, 98.0)	0.046
	30-59	103.0 (92.0, 124.0)	96.0 (91.0, 111.0)	0.338
	15-29	113.0 (105.0, 134.0)	102.0 (88.0, 142.0)	0.479
	Σύνολο	104.0 (92.0, 122.0)	97.0 (88.0, 109.0)	0.026
ΣΔ ή IFG n (%)	>60	27 (50.9%)	5 (21.7%)	<0.001
	30-59	21 (60%)	7 (38.9%)	0.145
	15-29	13 (81.2%)	6 (67%)	0.412
	Σύνολο	61 (58.7%)	18 (36.0%)	<0.001
Αρτηριακή υπέρταση n (%)	>60	49 (92.5%)	15 (65.2%)	0.003
	30-59	34 (97.1%)	17 (94.4%)	0.625
	15-29	16 (100.0%)	8 (88.9%)	0.174
	Σύνολο	99 (95.2%)	40 (80.0%)	0.003
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, του Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ή του qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, ως διάμεση τιμή –ενδοτεταρτημοριακό εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική και ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές. Αριθμός συμμετεχόντων ανά κατηγορία eGFR: Α. υπέρβαροι/παχύσαρκοι eGFR ≥60 (n=53), 30-59 (n=35) και 15-29 (n=16) Β φυσιολογικού βάρους eGFR ≥60 (n=23), 30-59 (n=18) and 15-29 (n=9).				

Τα επίπεδα γλυκόζης ορού ήταν αυξημένα στην ομάδα υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων (104 έναντι 97 mg/dl, p=0.026). Υψηλότερο ήταν και το ποσοστό των ασθενών με μη φυσιολογική γλυκόζη νηστείας (ΣΔ ή IFG) στην ίδια ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (58% έναντι 36%, p=0.006) (πίνακας 8).

Πίνακας 9: Λιπίδια ορού ανά επίπεδο eGFR				
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (n=104)	Φυσιολογικού Βάρους (n=50)	p*
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	>60	203.0 (177.0, 207.0)	202.0 (190.0, 221.0)	0.977
	30-59	206.0 (173.0, 248.0)	201.0 (186.0, 253.0)	0.836
	15-29	213.0 (169.0, 257.0)	190.0 (162.0, 222.0)	0.336
	Σύνολο	201.0 (182.0, 227.0)	205.0 (174.0, 240.0)	0.749
LDL-C (mg/dl)	>60	125.6 (102.2, 152.4)	120.8 (97.4, 134.6)	0.476
	30-59	126.8 (96.0, 145.0)	124.1 (101.0, 162.4)	0.910
	15-29	119.6 (106.0, 163.2)	111.0 (91.6, 140.6)	0.396
	Σύνολο	124.0 (101.4, 150.6)	120.0 (97.4, 140.6)	0.429
HDL-C (mg/dl)	>60	43.0 (35.0, 51.0)	64.0 (51.0, 71.0)	<0.001
	30-59	50.0 (42.0, 59.0)	55.0 (43.0, 58.0)	0.529
	15-29	49.0 (40.0, 55.0)	50.0 (48.0, 57.0)	0.395
	Σύνολο	47.0 (38.0, 58.0)	57.0 (48.0, 65.0)	<0.001
TG (mg/dl)	>60	146.0 (93.0, 207.0)	70.0 (54.0, 97.0)	<0.001
	30-59	152.0 (110.0, 192.0)	122.0 (102.0, 149.0)	0.059
	15-29	186.0 (136.0, 248.0)	147.0 (126.0, 152.0)	0.174
	Σύνολο	152.0 (108.0, 210.0)	105.0 (65.0, 138.0)	<0.001
Θεραπεία με στατίνες n (%)	>60	5 (21.7%)	15 (39.5%)	0.153
	30-59	5 (27.8%)	14 (40.0%)	0.380
	15-29	30 (33.3%)	11 (68.8%)	0.087
	Σύνολο	40 (44.9%)	13 (26%)	0.027
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, του Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ή του qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, ως διάμεση τιμή –ενδοτεταρτημοριακό εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική και ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές. Αριθμός συμμετεχόντων ανά κατηγορία eGFR: <u>A. υπέρβαροι/παχύσαρκοι</u> eGFR ≥60 (n=53), 30-59 (n=35) και 15-29 (n=16) <u>Β φυσιολογικού βάρους</u> eGFR ≥60 (n=23), 30-59 (n=18) and 15-29 (n=9).				

Το 95% των ατόμων με BMI>25kg/m² είχε αρτηριακή υπέρταση, ποσοστό σημαντικά μεγαλύτερο αυτού της ομάδας ελέγχου (80%, p=0.003). Ωστόσο οι διαφορές παρατηρήθηκαν αποκλειστικά στα άτομα με eGFR>60 ml/min/1.73m² καθώς η παρουσία ΑΥ ήταν σχεδόν καθολικό εύρημα στα άτομα με μέτρια ή σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR<60 mL/min/1.73 m²) ανεξαρτήτως του BMI. Μόλις 1 εκ των 51 ασθενών των ομάδων G2 και G3 και 2 εκ των 27 των ομάδων G2-nw και G3-nw. ήταν νορμοτασικός.

Σχεδόν οι μισοί εκ των συμμετεχόντων με αυξημένο BMI (45%) βρίσκονταν υπό αγωγή με υπολιπιδαιμικά φάρμακα (στατίνες) έναντι 26% της ομάδας ελέγχου ($p=0.027$). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ορού (TG) ήταν υψηλότερα και τα επίπεδα της HDL-C χαμηλότερα στην ομάδα συμμετεχόντων με αυξημένο σωματικό βάρος ($p<0.001$ και στις δύο συγκρίσεις) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όπως και με την παρουσία υπέρτασης, οι διαφορές περιορίστηκαν στα άτομα με $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (πίνακας 9).

Δείκτες Οστικού Μεταβολισμού ανά επίπεδο eGFR σε υπέρβαρους/παχύσαρκους σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους

Η μέση τιμή της 25(OH)D στον ορό των ατόμων με $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ήταν $19.9 \pm 6.4 \text{ ng/ml}$ και διέφερε σημαντικά από αυτή των ατόμων φυσιολογικού βάρους ($24.9 \pm 6.3 \text{ ng/ml}$, $p<0.001$). Οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι συμμετέχοντες είχαν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό σε σχέση με τα άτομα με $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ανεξάρτητα από τα επίπεδα της σπειραματικής διήθησης. Αντίθετα, τα επίπεδα της ενεργού μορφής, της 1,25(OH)₂D ήταν συγκριτικά παρόμοια τόσο στο σύνολο [48.4 (34.2 , 60.9) pg/ml έναντι 46.3 (38.7 , 60.9) pg/ml , $p=0.890$] μεταξύ υπέρβαρων/παχύσαρκων και ατόμων κανονικού βάρους, όσο και σε όλες τις επιμέρους υποομάδες και το ίδιο παρατηρήθηκε και με την PTH.

Η παρουσία αυξημένου σωματικού βάρους δεν διαφοροποιούσε σημαντικά τα επίπεδα ασβεστίου του υπό μελέτη πληθυσμού σε κανένα επίπεδο eGFR. Σημαντική διαφοροποίηση δεν παρατηρήθηκε ούτε στα επίπεδα φωσφόρου ορού έως επίπεδα eGFR $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ενώ τα υπέρβαρα άτομα με $eGFR 15\text{-}29 \text{ ml/min/1.73m}^2$ είχαν οριακά χαμηλότερα επίπεδα αποτέλεσμα που προσέγγισε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (πίνακας 10).

Πίνακας 10: Δείκτες οστικού μεταβολισμού ανά επίπεδο eGFR				
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (n=104)	Φυσιολογικού Βάρους (n=50)	p*
25(OH)D (ng/ml)	>60	21.7 (±6.5)	26.5 (±7.0)	0.005
	30-59	19.3 (±5.97)	25.1 (±5.2)	0.001
	15-29	15.8 (±4.7)	20.3 (±4.5)	0.030
	Σύνολο	19.9 (±6.4)	24.9 (±6.3)	<0.001
1.25(OH)₂D (pg/ml)	>60	58.0 (44.3, 67.9)	59.2 (43.8, 78.2)	0.635
	30-59	43.9 (31.5, 56.0)	45.3 (38.7, 49.6)	0.844
	15-29	28.3 (23.3, 44.1)	39.1 (33.2, 39.3)	0.799
	Σύνολο	48.4 (34.2, 60.9)	46.3 (38.7, 60.9)	0.890
iPTH (pg/ml)	>60	54.0 (44.4, 78.1)	48.3 (35.4, 74.2)	0.274
	30-59	61.1 (48.1, 111.0)	80.5 (38.3, 106.0)	0.686
	15-29	161.0 (104.0, 345.6)	182.0 (164.0, 267.0)	0.571
	Σύνολο	58.1 (48.9, 105.5)	72.2 (38.3, 106.0)	0.765
Ασβέστιο (mg/dl)	>60	9.4 (±0.4)	9.5 (±0.4)	0.136
	30-59	9.5 (±0.5)	9.4 (±0.5)	0.457
	15-29	9.3 (±0.7)	8.8 (±0.7)	0.106
	Σύνολο	9.4 (±0.5)	9.4 (±0.6)	0.553
Φώσφορος (mg/dl)	>60	3.2 (±0.5)	3.0 (±0.6)	0.139
	30-59	3.2 (±0.6)	3.3 (±0.7)	0.541
	15-29	3.7 (±0.5)	4.1(±0.6)	0.053
	Σύνολο	3.3 (±0.6)	3.3 (±0.7)	0.655
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, του Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ή του qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, ως διάμεση τιμή –ενδοτεταρτημοριακό εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική και ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές. Αριθμός συμμετεχόντων ανά κατηγορία eGFR: <u>A. υπέρβαροι/παχύσαρκοι</u> eGFR ≥60 (n=53), 30-59 (n=35) και 15-29 (n=16) <u>B φυσιολογικού βάρους</u> eGFR ≥60 (n=23), 30-59 (n=18) and 15-29 (n=9).				

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας (G1-G3), η μέση συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό ήταν μικρότερη από τα συνιστώμενα ως ιδανικά επίπεδα (30ng/ml): 97 από τα 104 άτομα (93%) είχαν επίπεδα κατώτερα της παραπάνω τιμής. Αν και στην ομάδα ελέγχου η έλλειψη 25(OH)D ήταν σημαντικά μικρότερη τόσο στο σύνολο (74%, p<0.001) όσο και στις

επιμέρους ομάδες eGFR, μόνο 1 στους 4 είχε επαρκή επίπεδα. Σε ασθενείς με eGFR<60 ml/min/1.73m² το ποσοστό ανεπάρκειας της βιταμίνης D παρουσίαζε σημαντική άνοδο τόσο στους υπέρβαρους/παχύσαρκους όσο και στην ομάδα ελέγχου, φτάνοντας το 100% σε αυτούς με ΧΝΝ σταδίου 4 ανεξάρτητα από τα επίπεδα του BMI (πίνακας 11).

Πίνακας 11: Ανεπάρκεια βιταμίνης D				
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (n=104)	Φυσιολογικού Βάρους (n=50)	p*
25(OH)D ορού <30 ng/ml n, (%)	>60	47 (89%)	10 (43%)	0,002
	30-59	34 (97%)	4 (78%)	0,022
	15-29	16 (100%)	9 (100%)	-
	Σύνολο	97 (93%)	37 (74%)	<0.001
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές. Αριθμός συμμετεχόντων ανά κατηγορία eGFR: <u>A. υπέρβαροι/παχύσαρκοι</u> eGFR ≥60 (n=53), 30-59 (n=35) και 15-29 (n=16) <u>B φυσιολογικού βάρους</u> eGFR ≥60 (n=23), 30-59 (n=18) and 15-29 (n=9).				

Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού

Τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό του αίματος του πληθυσμού της μελέτης (n=154) ήταν κατά 6.2% υψηλότερα όταν η λήψη έγινε το διάστημα Μαΐου-Οκτωβρίου σε σχέση με το διάστημα Νοεμβρίου-Απριλίου, διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.238).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και επιπέδων 25(OH)D (r=-0.117, p=0.148). Η μέση 25(OH)D ορού των γυναικών της μελέτης ήταν χαμηλότερη αυτής των ανδρών (20.1±5.9 ng/ml έναντι 22.8±7.3 ng/ml, p=0.014).

Στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό παράλληλα με την πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (r=0,27, p=0,006). Χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα των ασθενών με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (G3, eGFR 15-29 ml/min μέση 25(OH)D=15.8±4.7 ng/ml) τα οποία διέφεραν σημαντικά συγκρινόμενα με αυτά των συμμετεχόντων με eGFR>60 ml/min/1,73m² (G1, μέση 25(OH)D=21.7±6.5 ng/ml, p=0.03). Παρόμοια ήταν η εικόνα στην ομάδα των φυσιολογικού βάρους: τα άτομα της ομάδας G3-nw είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τα άτομα της ομάδας G1-nw που είχαν φυσιολογική ή ήπια μειωμένη σπειραματική διήθηση (26.5±7.0 ng/ml έναντι 20.3±4.5ng/ml, p=0.039).

Σε περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων με την χρήση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμηση επιβεβαιώθηκαν η θετική συσχέτιση του eGFR ($p=0.001$) με τα επίπεδα της 25(OH)D, ενώ η παρουσία $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ και το θήλυ φύλο είχαν αρνητική συσχέτιση ($p < 0.001$ και $p = 0.023$ αντίστοιχα). Αντίθετα δεν διαπιστώθηκε επίδραση της ηλικίας, των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου ορού και της πρωτεϊνουρίας όπως αυτή εκτιμήθηκε με τον λόγο ολική πρωτεΐνη/κρεατινίνη σε δείγμα τυχαίας ούρησης (πίνακας 12).

Πίνακας 12: Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα 25(OH)D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)						
Μεταβλητές (μονάδα αύξησης)	Μονοπαραγοντικό μοντέλο			Πολυπαραγοντικό μοντέλο		
	b (95% CI)	β	P	b (95% CI)	β	P
Ηλικία (1 έτος)	-0.064 (-0.151, 0.023)	-0.117	0.148			
Φύλο*	2.658 (0.538, 4.778)	0.197	0.014	2.407 (0.333, 4.480)	0.178	0.023
eGFR (1ml/min/1.73m ²)	0.055 (0.015,-0.094)	0.218	0.007	0.061 (0.024, 0.098)	0.244	0.001
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι**	-4.989 (-7.152,-2.825)	-0.347	<0.001	-5.400 (-7.447, -3.353)	-0.375	<0.001
Φώσφορος ορού (1mg/dl)	-2.043 (-3.717,-0.368)	-0.192	0.017	-0.949 (-2.620, 0.721)	-0.089	0.263
Πρωτεΐνη/κρεατινίνη ούρων (1mg/mg)	-0.510 (-1.353,0.333)	-0.098	0.234			
Ασβέστιο ορού (1 mg/dl)	1.324 (-0.737, 3.384)	0.102	0.206			
*Το θήλυ φύλο κωδικοποιήθηκε ως 0						
**Η απουσία αυξημένου σωματικού βάρους/παχυσαρκίας κωδικοποιήθηκε ως 0						

Η συσχέτιση μεταξύ της 1,25(OH)₂D και της eGFR ήταν ισχυρότερη ($r=0.41$, $p < 0.001$) σε σχέση με αυτή της 25(OH)D. Οι ασθενείς με $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ είχαν υψηλότερα επίπεδα τόσο από τους έχοντες μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία [58.0 (44.3, 67.9) έναντι 43.9 (31.5, 56.0), $p=0.002$] όσο και από αυτούς με $eGFR < 30 \text{ ml/min}$ [28.3 (23.3, 44.1) pg/ml, $p < 0.001$].

Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης 1,25(OH)₂D στον ορό και του eGFR παρατηρήθηκε και στην ομάδα ελέγχου ($r=0.490$, $p < 0.001$) όπου επίσης τα άτομα της

ομάδας G1-nw είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή καλσιτριόλης σε σχέση τόσο με την ομάδα G2-nw όσο και με την ομάδα G3-nw [59.2 (43.8, 78.2) έναντι των τιμών 45.3 (38.7, 49.6) και 39.1 (33.2, 39.3) pg/ml, $p=0.022$ και $p=0.001$ αντιστοίχως].

Πίνακας 13: Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα 1,25(OH) ₂ D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)						
Μεταβλητές (μονάδα αύξησης)	Μονοπαραγοντικό μοντέλο			Πολυπαραγοντικό μοντέλο		
	b (95% CI)	β	P	b (95% CI)	β	P
25(OH)D (1ng/ml)	1.409 (-0.482,1.335)	0.152	0.125			
Ηλικία (1 έτος)	-0.418 (-0.655,-0.181)	-0.272	0.001	-0.216 (-0.433, 0.002)	-0.140	0.052
Φύλο*	1.421 (-4.657,7.499)	0.037	0.645			
eGFR (1ml/min/1.73m ²)	0.303 (0.200, 0.405)	0.429	<0.001	0.214 (0.111, 0.316)	0.303	<0.001
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι**	-1.156 (-7.639, 5.328)	-0.029	0.725			
Φώσφορος ορού (1mg/dl)	-9.769 (-14.305, -5.233)	-0.326	<0.001	-6.261 (-10.460, -2.062)	-0.209	0.004
Πρωτεΐνη/κρεατινίνη ούρων (1mg/mg)	-1.883 (-4.237, 0.470)	-0.129	0.116			
Ασβέστιο ορού (1 mg/dl)	3.521 (-2.276, 9.318)	0.097	0.232			
*Το θήλυ φύλο κωδικοποιήθηκε ως 0						
**Η απουσία αυξημένου σωματικού βάρους/παχυσαρκίας κωδικοποιήθηκε ως 0						

Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση επιβεβαίωσε την ισχυρή θετική επίδραση της πειραματικής διήθησης στην συγκέντρωση της 1,25(OH)₂D στον ορό του αίματος ($p<0.001$), ενώ καταγράφηκε επίσης αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό του αίματος ($p=0.004$). Αντίθετα η παρουσία παχυσαρκίας δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα καλσιτριόλης ορού ενώ δεν καταγράφηκε επίδραση του φύλου, της ηλικίας αλλά ούτε και των επιπέδων 25(OH)D (πίνακας 13).

Πίνακας 14: Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα PTH (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)						
Μεταβλητές (μονάδα αύξησης)	Μονοπαραγοντικό μοντέλο			Πολυπαραγοντικό μοντέλο		
	b (95% CI)	β	P	b (95% CI)	β	P
25(OH)D (1ng/ml)	-1.917 (-3.755, 0.079)	-0.165	0.041	-0.150 (-1.684, 1.474)	-0.009	0.896
Ηλικία (1 έτος)	1.177 (0.174, 2.179)	0.185	0.022	0.055 (-0.820, 0.931)	0.009	0.901
Φύλο*	-4.222 (-29.366, 20.922)	-0.027	0.741			
eGFR (1ml/min/1.73m ²)	-1.628 (-2.017, -1.240)	-0.558	<0.001	-1.517 (-1.945, -1.089)	-0.521	<0.001
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι**	1.864 (-24.957, 28.684)	0.011	0.891			
Φώσφορος ορού (1mg/dl)	36.093 (17.109, 55.077)	0.291	<0.001	18.911 (0.929, 36.894)	0.151	0.039
Πρωτεΐνη/κρεατινίνη ούρων (1mg/mg)	14.515 (4.960, 24.069)	0.240	0.003	-0.194 (-8.919, 8.530)	-0.003	0.965
Ασβέστιο ορού (1 mg/dl)	-33.150 (-56.644, -9.656)	-0.221	0.006	-22.108 (-43.225, -0.991)	-0.147	0.040
*Το θήλυ φύλο κωδικοποιήθηκε ως 0						
**Η απουσία αυξημένου σωματικού βάρους/παχυσαρκίας κωδικοποιήθηκε ως 0						

Τα επίπεδα PTH του ορού εμφάνισαν προοδευτική αύξηση παράλληλα με την επιδείνωση της eGFR, τόσο στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων, όσο και σε αυτή των ατόμων φυσιολογικού βάρους ($r = -0.531$, $p < 0.001$ and $r = -0.661$, $p < 0.001$ αντίστοιχα). Η εμφάνιση ΔΥΠΘ παρατηρήθηκε πρώιμα στην πορεία μείωσης της σπειραματικής διήθησης και σε επίπεδα $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Συγκεκριμένα στην ομάδα G2, παρατηρήθηκε ότι 16 εκ των 35 ασθενών (45.7%) είχαν επίπεδα PTH στον ορό του αίματος ανώτερα από τα επίπεδα της τιμής αναφοράς. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών αυτών (14/16 ή 87.5%) είχαν επίπεδα σπειραματικής διήθησης $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Στην ομάδα G3 των ασθενών με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, βρέθηκε ότι όλοι οι συμμετέχοντες είχαν αυξημένη συγκέντρωση PTH στο αίμα [161.0 (104.0, 345.6)], τιμή σημαντικά υψηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη τιμή συγκέντρωσης PTH τόσο στην ομάδα G1 [54.0 (44.4, 78.1), $p < 0.001$] όσο και στην ομάδα G2 [61.1 (48.1, 111.0), $p < 0.001$]. Η απουσία αυξημένου σωματικού βάρους/παχυσαρκίας δεν διαφοροποίησε την παραπάνω παρατήρηση: τα άτομα της G3-nw είχαν σημαντικά υψηλότερη διάμεση τιμή συγκέντρωσης PTH στον ορό του αίματος [182.0 (164.0, 267.0) pg/ml] σε σχέση με την ομάδα G1-nw [48.3 (35.4, 74.2), $p < 0.001$] και με την ομάδα G2-nw [80.5 (38.3, 106.0), $p < 0.001$].

Στην ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε λοιπόν ότι ο eGFR ($p < 0.001$) καθώς και τα επίπεδα ασβεστίου του ορού ($p = 0.040$) συσχετιζόταν αρνητικά τα επίπεδα PTH του ορού στον υπό μελέτη πληθυσμό -ενώ απεναντίας θετική συσχέτιση καταγράφηκε με τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού ($p = 0.039$). Η παρουσία αυξημένου σωματικού βάρους, το φύλο, η ηλικία, η λευκωματουρία αλλά και τα επίπεδα 25(OH)D ορού δεν φάνηκε να ασκούν επίδραση στα επίπεδα της παραθορμόνης (πίνακας 14).

Επίπεδα ασβεστίου-φωσφόρου αναλόγως του eGFR

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό δεν μεταβάλλονταν σημαντικά με την πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, και οι όποιες διαφοροποιήσεις περιορίζονταν στους ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (G3 και G3-nw). Ειδικότερα, τα επίπεδα ασβεστίου του ορού στην ομάδα υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών ήταν παρόμοια στις 3 επιμέρους ομάδες (G1-G3). Από τις τρεις ομάδες ελέγχου της μελέτης μας (G1-nw μέχρι G3-nw), καταγράφηκαν χαμηλότερα επίπεδα στην ομάδα G3-nw (8.8 ± 0.7 mg/dl) σε σχέση με την G2-nw (9.4 ± 0.5 mg/dl, $p = 0.007$) και την G1-nw (9.5 ± 0.4 , $p = 0.001$). Ωστόσο μόνο 2 ασθενείς με $BMI \geq 25$ kg/m² και 3 ασθενείς με $BMI < 25$ kg/m² βρέθηκαν να έχουν υπασβεσταιμία (για τιμές αναφοράς 8.2-10.6 mg/dl).

Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς με $eGFR < 30$ ml/min/1.73m², ανεξάρτητα από τον BMI. Αναλυτικότερα, η ομάδα G3 είχε μέση τιμή φωσφόρου ορού 3.7 ± 0.5 mg/dl, τιμή που είναι σημαντικά υψηλότερη τόσο σε σχέση με την τιμή της ομάδας G2 (3.2 ± 0.6 mg/dl, $p = 0.017$) όσο και σε σχέση με την τιμή της ομάδας G1 (3.2 ± 0.5 , $p = 0.019$). Αντίστοιχα, βρήκαμε ότι τα επίπεδα φωσφόρου στην ομάδα G3-nw (4.2 ± 0.6 mg/dl) ήταν σημαντικά ανώτερα αυτών της ομάδας G2-nw (3.3 ± 0.7 mg/dl, $p = 0.005$) και της ομάδας G1-nw (3.0 ± 0.6 , $p < 0.001$).

Σακχαρώδης Διαβήτης και δείκτες οστικού μεταβολισμού

Οι ασθενείς με ΣΔ σε σύγκριση με τα υπέρβαρα/παχύσαρκα αλλά με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας άτομα, είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση της 25(OH)D (17.8 ± 5.6 έναντι 21.0 ± 6.5 ng/ml, $p = 0.035$), και της 1,25(OH)₂D [40.9 (31.4 , 56.0) έναντι 53.8 (43.3 , 67.9) pg/ml,

$p=0.031$] στον ορό, καθώς επίσης και υψηλότερα επίπεδα PTH [82.0 (55.3, 127.0) έναντι 55.79 (48.0, 97.0) pg/ml, $p=0.041$]. Επιπρόσθετα, μόνο ένας εκ των 28 πασχόντων από ΣΔ είχε επαρκή επίπεδα 25(OH)D (4%).

Πίνακας 15: Χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με την παρουσία ΣΔ, IFG ή NFG				
Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι (n=104)				
	NFG (n=43)	IFG (n=33)	ΣΔ (n=28)	p*
Ηλικία (έτη)	59.6 (± 12.9)	62.8 (± 12.6)	66.6 (± 9.0)	0.009
eGFR-MDRD (ml/min/1.73m ²)	65.8 (± 25.0)	56.7 (± 26.0)	56.7 (± 34.3)	0.201
Άνδρες, n (%)	24 (56%)	19 (58%)	12 (43%)	0.286
BMI (kg/m ²)	29.4 (± 2.8)	30.6 (± 3.3)	32.6 (± 4.5)	0.002
Ασβέστιο (mg/dl)	9.33 (± 0.37)	9.59 (± 0.46)	9.31 (± 0.68)	0.865
Φώσφορος (mg/dl)	3.28 (± 0.63)	3.11 (± 0.50)	3.46 (± 0.58)	0.240
25(OH)D (ng/ml)	21.00 (± 6.48)	20.19 (± 6.67)	17.79 (± 5.60)	0.035
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	53.80 (43.30, 67.90)	44.30 (29.50, 58.80)	40.85 (31.35, 55.95)	0.031
iPTH (pg/ml)	55.8 (48.0, 97.0)	54.0 (48.1, 95.2)	82.0 (54.29, 127.0)	0.041
*Το p αναφέρεται στις συγκρίσεις μεταξύ ατόμων με ΣΔ και NFG και στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, του Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ή του qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. NFG: normal fasting glucose IFG: impaired fasting glucose ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης				

Μεταξύ ατόμων με IFG και αυτών με NFG δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού πλην της 1,25(OH)₂D η οποία ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με IFG ($p=0.042$). Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί πως αν και όλοι οι συμμετέχοντες ήταν υπέρβαροι, οι ασθενείς με ΣΔ είχαν ακόμη υψηλότερο BMI σε σχέση αυτούς με NFG, ενώ ήταν και μεγαλύτερης ηλικίας (πίνακας 15). Σε αντίστοιχη σύγκριση στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές: τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν 25.5 ± 6.5 ng/ml ($p=0.323$) στους ασθενείς με ΣΔ έναντι 23.1 ± 5.8 ng/ml αυτών με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, της 1,25(OH)₂D 52.2 (39.1, 67.9) pg/ml έναντι 44.1 (32.0, 58.8) pg/ml ($p=0.219$) και της PTH 64.1 (35.7, 96.3)pg/ml έναντι 76.1 (50.1, 106.0) pg/ml ($p=0,369$).

IV.5. Συζήτηση

Δείκτες οστικού μεταβολισμού και παχυσαρκία

Το κύριο εύρημα που προκύπτει από την μελέτη των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε έναν πληθυσμό ατόμων με αυξημένο BMI και διαφόρων επιπέδων σπειραματικής διήθησης, είναι ότι τα επίπεδα της 25(OH)D του ορού (δείκτης, που αποτελεί και τον κύριο δείκτη αποθηκών βιταμίνης D του οργανισμού), είναι σημαντικά χαμηλότερα σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Ωστόσο, η διαφορά αυτή που καταγράφηκε σε όλα τα επίπεδα eGFR **δεν συνοδεύτηκε από μείωση των επιπέδων της 1,25(OH)₂D στον ορό του αίματος, αλλά ούτε και από αύξηση της PTH.**

Παρατηρήθηκε προοδευτική **μείωση** της συγκέντρωσης των μεταβολιτών της βιταμίνης D στον ορό του αίματος και **αύξηση** της συγκέντρωσης της PTH με την πτώση των επιπέδων της σπειραματικής διήθησης, τόσο στους υπέρβαρους/παχύσαρκους όσο και στους ασθενείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Αν και η **μέση τιμή** της 25(OH)D ορού σε όλες τις υποομάδες ήταν μικρότερη από αυτή που σήμερα θεωρείται από την επιστημονική κοινότητα ως επαρκής (30 ng/ml), και σημαντικό **ποσοστό** των ασθενών είχε επίπεδα μικρότερα των 30ng/ml, **ΔΥΠΘ παρατηρήθηκε μόνο στις ομάδες που είχαν επιπλέον και μειωμένο τον eGFR (<60 ml/min/1.73m²).**

Η μέση τιμή της 25(OH)D στον ορό του αίματος ήταν 19.9 ng/ml, και **κατώτερα των ιδανικών επίπεδα καταγράφηκαν στην μεγάλη πλειοψηφία των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων (93%), αλλά και στην πλειοψηφία των ατόμων της ομάδας ελέγχου (74%).** Προηγούμενες μελέτες στη χώρα μας κατέγραψαν επίπεδα 25(OH)D <20ng/ml στο 96% ηλικιωμένων ατόμων της κοινότητας στην περιοχή των Αθηνών[169] και μέση τιμή 16.8 ng/ml σε γυναίκες με παχυσαρκία και μέση ηλικία 41 έτη.[170] Παρόμοια με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν και αυτά πρόσφατης μεγάλης μελέτης επιπολασμού που διενεργήθηκε στην Κρήτη και είχε διάρκεια 5 έτη: τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό του αίματος τόσο σε άνδρες (19.48±9.51 ng/mL) όσο και σε γυναίκες (18.01±9.01 ng/mL) ήταν σημαντικά κατώτερα των 30ng/ml.[171]

Αν και η σύνδεση βιταμίνης D και παχυσαρκίας τεκμηριώνεται από σημαντικό αριθμό μελετών, δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός που ευθύνεται για τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D στον ορό του αίματος σε άτομα με αυξημένο λιπώδη ιστό. Το

εύρημα έχει αποδοθεί στην **συσσώρευση της βιταμίνης D στον (αυξημένο στην παχυσαρκία) λιπώδη ιστό**, με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα στο αίμα.[93] Μεταγενέστερη μελέτη πάντως, αντικρούει αυτήν την άποψη, καθώς οι επιστήμονες βρήκαν ότι κατά τη μέτρηση των επιπέδων 25(OH)D στο υποδόριο κοιλιακό λίπος και στον ορό 17 ασθενών που υποβλήθηκαν σε γαστρικό by-pass την μέρα της επέμβασης και 12 μήνες μετά, καταγράφηκε αφενός μεγάλη ποικιλομορφία στις συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο υποδόριο λίπος, αφετέρου μη σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της 25(OH)D στο αίμα, παρά την μεγάλη απώλεια βάρους αλλά και τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων αναπλήρωσης, μετά από το χειρουργείο.[172]

Όπως έχει ήδη αναλυθεί στο γενικό μέρος, η βιταμίνη D κατανέμεται στον λιπώδη ιστό, τους μυς, το ήπαρ, τον ορό και αλλού **και τα διαμερίσματα είναι αυξημένα στην παχυσαρκία**. Η αύξηση αυτή του όγκου κατανομής θα μπορούσε να οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στο αίμα, χωρίς το συνολικό ποσό βιταμίνης D του οργανισμού να είναι μειωμένο.

Οι **ενδυματολογικές συνήθειες** των ατόμων με παχυσαρκία που επιτρέπουν μικρή έκθεση δέρματος στον ήλιο, η **περιορισμένη φυσική δραστηριότητα** σε εξωτερικούς χώρους και η **μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D** των ατόμων αυτών έχουν επίσης ενοχοποιηθεί[173],[89] αν και ούτε εδώ υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών.[91]

Μια άλλη εξήγηση είναι ότι οι ευρέως χρησιμοποιούμενες σήμερα μέθοδοι προσδιορισμού των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό του αίματος **δεν έχουν την δυνατότητα διαχωρισμού μεταξύ δραστικών και αδρανών μεταβολιτών**. Η εξέλιξη μεθόδων που θα προσδιορίζουν τις διάφορες μορφές της βιταμίνης D και των επιμερών τους πιθανά να προσφέρουν ακριβέστερη εκτίμηση της επάρκειας ή μη, του οργανισμού σε βιταμίνη D.[174]

Η παρατηρούμενη σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό του αίματος **δεν τεκμηριώνει σε καμιά περίπτωση και αιτιολογική συσχέτιση**. Η διερεύνηση της αμφίδρομης σχέσης αυξημένου BMI και χαμηλής 25(OH)D σε γενετική μελέτη με μεγάλο αριθμό ατόμων (n=42024) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος BMI οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό του αίματος, και παρεμβάσεις

που θα οδηγούσαν σε μείωση του σωματικού βάρους θα αναμένονταν να αυξήσουν τα επίπεδα βιταμίνης D. Απεναντίας, η αντίστροφη επίδραση, δηλαδή η αύξηση του BMI λόγω της μειωμένης 25(OH)D φαίνεται να είναι ασθενής.[102] Ενδεικτικό και εδώ της διχογνωμίας σχετικά με την φύση της αλληλεπίδρασης μεταξύ παχυσαρκίας και επιπέδων της βιταμίνης D στο αίμα είναι μελέτη παρέμβασης των Salehrour et al, που παρατήρησαν μείωση του σωματικού λίπους τόσο σε υγιείς όσο και σε γυναίκες με παχυσαρκία μετά 12 εβδομάδων χορήγηση χοληκαλσιφερόλης.[175]

Η κατηγοριοποίηση του πληθυσμού της μελέτης, τόσο των υπέρβαρων/παχύσαρκων όσο και της ομάδας ελέγχου, ανάλογα με τα επίπεδα eGFR μας επέτρεψε την καταγραφή των μεταβολών 25(OH)D, 1,25(OH)₂ και PTH σε όλο το φάσμα τιμών eGFR, από φυσιολογικά επίπεδα σπειραματικής διήθησης έως σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Τόσο σε ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος όσο και στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε ότι 25(OH)D, 1,25(OH)₂ παρουσίαζαν προοδευτική πτώση με τα μικρότερα επίπεδα να καταγράφονται σε άτομα με eGFR<30 ml/min/1.73m². Τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D στον ορό του αίματος είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ωστόσο να υπάρχει ισχυρή βιβλιογραφική τεκμηρίωση για το ποια επίπεδα είναι ιδανικά, ενώ διαπιστώνεται σημαντική ποικιλομορφία των αποτελεσμάτων αναλόγως του υπό μελέτη πληθυσμού. Έτσι, σε μελέτη στη Βραζιλία [176] η μέση τιμή της 25(OH)D στον ορό του αίματος του υπό μελέτη πληθυσμού ήταν 28.6 ng/ml, τιμή πολύ μεγαλύτερη από την παρατηρούμενη στην συντριπτική πλειοψηφία των μελετών του γενικού πληθυσμού. Σε ανάλογη μελέτη ατόμων με ΧΝΝ στην Νοτιοανατολική Ασία η αντίστοιχη τιμή ήταν 20.1 ng/ml [177] παρόμοια με αυτή που καταγράφηκε στον γενικό πληθυσμό στην χώρα μας όπως πιο πάνω αναφέρθηκε. Σε μία άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Guessous et al, πέραν της διαπίστωσης του σημαντικού ποσοστού των ασθενών με ΧΝΝ που είχαν κατώτερα των θεωρούμενων ως επαρκών επίπεδα για την 25(OH)D (30ng/ml) στον ορό του αίματος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση των συγγραφέων ότι τα επίπεδα των ατόμων αυτών δεν διέφεραν κατά μέσο όρο από αυτά 1010 συμμετεχόντων στην μελέτη χωρίς ΧΝΝ.[178]

Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης αναφέρουν σημαντική **μείωση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό του αίματος όταν η σπειραματική διήθηση είναι μικρότερη των 30ml/min/1.73m²**, με το 61% των ατόμων να έχει επίπεδα<20 ng/ml.[179]

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ότι σε επίπεδα $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ η συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό του αίματος ήταν 15.8 και 20.3 ng/ml στους υπέρβαρους/παχύσαρκους και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Μόνο μία εκ των μελετών που αναφέρθηκαν μελέτησε άτομα με παχυσαρκία. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε από την διεθνή βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη **είναι η πρώτη που μελέτησε τα επίπεδα των μεταβολιτών 25(OH)D και της 1,25(OH)₂D αλλά και την επίδρασή τους στην ανάπτυξη ΔΥΠΘ σε υπέρβαρους και σε άτομα με κανονικό βάρος αφενός, και διαφόρων επιπέδων νεφρικής λειτουργίας (από φυσιολογική έως σοβαρά επηρεασμένη) αφετέρου.**

Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό του αίματος στη ΧΝΝ, μεταξύ των οποίων είναι: η **υπέρχρωση** των ασθενών με (προχωρημένη) ΧΝΝ που έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη σύνθεση βιταμίνης D στο δέρμα, καθώς επίσης και οι **διαιτητικοί περιορισμοί** των ασθενών αυτών με αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη από το στόματος βιταμίνης D. Επιπρόσθετα, οι πάσχοντες από σοβαρού βαθμού **λευκωματουρία** (συνήθως νεφρωσικού επιπέδου) αποβάλλουν στα ούρα και την δεσμεύουσα την βιταμίνη D πρωτεΐνη με αποτέλεσμα απώλεια και βιταμίνης D.[180]

Όπως καταδεικνύουν τα παραπάνω, η έλλειψη βιταμίνης D είναι κάτι που παρατηρείται πολύ συχνά τόσο στη ΧΝΝ, όσο και στο γενικό πληθυσμό. Στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, η μέση τιμή των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα ήταν μικρότερη από τη τιμή που γενικά θεωρείται ως αποδεκτή, σε όλες τις ομάδες υπέρβαρων/παχύσαρκων ή μη ασθενών, η πλειοψηφία των οποίων βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών- θα χρειαζόταν φαρμακευτική αναπλήρωση. Αν και θα περίμενε κανείς ότι από μόνη της η ανεπάρκεια βιταμίνης D θα οδηγούσε σε υπερπαραθυρεοειδισμό, **η συγκέντρωση της PTH του ορού ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων στους ασθενείς με $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.** Επιπρόσθετα, τα σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)D στο αίμα των υπέρβαρων/παχύσαρκων σε σχέση με αυτά των ατόμων με φυσιολογικό σωματικό βάρος **δεν συνοδεύονταν ούτε από μικρότερη μέση τιμή της 1,25(OH)₂D αλλά ούτε και από αυξημένη διάμεση τιμή PTH του ορού.**

Η εμφάνιση ΔΥΠΘ αποκλειστικά σε επίπεδα $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ανεξαρτήτως επιπέδων 25(OH)D αλλά και η ισχυρότερη συσχέτιση της μέσης 1,25(OH)₂D και της διάμεσης τιμής PTH με τον $eGFR$ μας οδηγούν στο συμπέρασμα η **μειωμένη νεφρική**

λειτουργία και όχι τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D είναι ο καθοριστικός παράγοντας που διαμορφώνει τα επίπεδα της ενεργού μορφής βιταμίνης D και οδηγεί σε ΔΥΠΘ. Η υπερφωσφαταιμία, τα αυξημένα επίπεδα FGF-23, η παρουσία μειωμένων υποδοχέων VDR στους παραθυρεοειδείς και η αντίσταση του σκελετού στις δράσεις της PTH που παρατηρούνται στην πορεία της ΧΝΝ, πιθανότατα έχουν πρωτεύοντα ρόλο συγκριτικά με την 25(OH)D στην μείωση της καλσιτριόλης και γενικότερα στην παθογένεση του ΔΥΠΘ της ΧΝΝ. Ως αποτέλεσμα, στον υπό μελέτη πληθυσμό **όλοι ανεξαιρέτως οι ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ είχαν PTH ορού μεγαλύτερη της τιμής αναφοράς ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη αυξημένου σωματικού βάρους και επιπέδων 25(OH)D.**

Η μη εμφάνιση ΔΥΠΘ παρά τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D σε άτομα χωρίς μειωμένο $eGFR$, θα μπορούσε να αποδοθεί και στο ότι **τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D στον ορό του αίματος δεν αντανακλούν αληθή έλλειψη σε βιταμίνη D.** Όπως έχει ήδη αναφερθεί, επαρκή θεωρούνται επίπεδα άνω των 30ng/ml. **Το όριο όμως αυτό αμφισβητείται από αρκετούς ειδικούς.** Για παράδειγμα, σε μία χαρακτηριστική μελέτη που έλαβε χώρα στην Κρήτη και συμπεριλάμβανε 8000 άτομα, τα επίπεδα της PTH του ορού μειωνόταν συνεχώς καθώς τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό αυξανόταν έως την τιμή των 20ng/ml ενώ παρέμεναν σταθερά και εντός των τιμών αναφοράς πέραν του ορίου αυτού.[171] Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες,[65] βάσει των οποίων τα επίπεδα PTH αυξανόταν κάτω από τον ουδό των 30ng/ml, όπου παρατηρούνταν και διαταραχές στην εντερική απορρόφηση ασβεστίου.[66] Πρόσφατη μελέτη του Institute of Medicine σε ΗΠΑ-Καναδά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι από την άποψη της υγείας του σκελετού, τα επίπεδα των 20ng/ml καλύπτουν τις ανάγκες της πλειονότητας.[181]

Η παρούσα μελέτη δεν είναι η πρώτη που αποσυνδέει την αύξηση των επιπέδων της PTH, από την επίδραση της 25(OH)D. Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη των Levin et al, με πληθυσμό μελέτης 1814 άτομα που είχαν $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, βρέθηκε ότι το ποσοστό ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (στην συγκεκριμένη μελέτη ορίστηκε βάσει των τότε δεδομένων στα 15ng/ml) παρέμενε σταθερό μέχρι που η $eGFR$ έπεφτε σε επίπεδα $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ και δεν συνδεόταν με την εμφάνιση ΔΥΠΘ, αλλά ούτε και με τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D (καλσιτριόλη). Αντίθετα, PTH και $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ εμφάνιζαν ισχυρή σύνδεση με τον $eGFR$. [11] Στην μελέτη των Silva et al, (τη μόνη μελέτη που, όπως αναφέρθηκε, συμπεριέλαβε και υπέρβαρους/παχύσαρκους

ασθενείς με ΧΝΝ), οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της διάμεσης τιμής της PTH μεταξύ των ατόμων με επαρκή ($>30\text{ng/ml}$), ανεπαρκή ($20\text{-}30\text{ng/ml}$) και ελλιπή ($<20\text{ng/ml}$) επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ στον ορό του αίματος. Στην μελέτη μας, σχεδόν οι μισοί ασθενείς με αυξημένο σωματικό βάρος και $\text{eGFR } 30\text{-}59\text{ ml/min/1.73m}^2$ είχαν επίπεδα PTH ορού υψηλότερα από τις τιμές αναφοράς του εργαστηρίου μας ($12\text{-}72\text{ pg/ml}$). **Η μεγάλη πλειοψηφία των ατόμων αυτών (14 εκ των 16 ή 87%) είχε $\text{eGFR} < 45\text{ ml/min/1.73m}^2$, εύρημα ταυτόσημο με αυτό της μελέτης των Levin et al, οι οποίοι επισήμαναν το όριο των 45 ml/min/1.73m^2 ως σημείο έναρξης εμφάνισης του ΔΥΠΘ.** Να αναφερθεί στο σημείο αυτό ότι το όριο των 45 ml/min/1.73m^2 έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς με βάση αυτό οι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο σταδίου 3 διαχωρίζονται σε δύο υποομάδες, τις: 3a και 3b -με την τελευταία να έχει αυξημένη θνητότητα και κίνδυνο μετεξέλιξης σε ΤΣΧΝΑ.[5]

Οι πιο πρόσφατα αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της ομάδας εργασίας Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) που δημοσιεύτηκαν το 2017, συνιστούν τη μέτρηση των επιπέδων της $25(\text{OH})\text{D}$ του ορού στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΔΥΠΘ και διόρθωση τυχόν ανεπάρκειας με επίπεδα-στόχο ανάλογα με τον γενικό πληθυσμό ($>30\text{ng/ml}$). Η ίδια η ομάδα εργασίας όμως δίνει στην οδηγία αυτή τον χαρακτήρα σύστασης με ασθενή βιβλιογραφική υποστήριξη. Σε μία χαρακτηριστική μελέτη ασθενών που έπασχαν από Χρόνια Νεφρική Νόσο και έλαβαν αγωγή με υψηλές δόσης εργοκαλσιφερόλης (50.000 IU εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες, και εν συνεχεία 50.000 IU μηνιαίως μέχρι την συμπλήρωση 6 μηνών θεραπείας), με το πέρας της μελέτης βρέθηκε ότι μόνο το 50% των περιστατικών είχε επαρκή επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$. [182] Όταν πάλι χορηγήθηκε εργοκαλσιφερόλη σε υψηλές δόσεις, οι οποίες προσαρμόστηκαν ώστε να επιτευχθούν επαρκή επίπεδα σε 52 ασθενείς με ΧΝΝ, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ του ορού και μείωση των επιπέδων της PTH σε αυτούς με eGFR σε τιμές που κυμαίνονταν στα $30\text{-}59\text{ ml/min/1.73m}^2$, αλλά όχι σημαντική επίδραση στις ίδιες παραμέτρους σε αυτούς με ΧΝΝ σταδίου 4 ($\text{eGFR } 15\text{-}29\text{ ml/min/1.73m}^2$). [183] Θα μπορούσε λοιπόν να συμπεράνει κανείς πως σε πρώιμα στάδια της ΧΝΝ με διατηρημένη ή και μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η παραγωγή καλσιτριόλης επηρεάζεται από τα χαμηλά επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}$ στο αίμα, σε απώτερα στάδια όμως άλλοι παράγοντες όπως ήδη αναφέρθηκε φαίνεται να παίζουν πιο σημαντικό ρόλο.

Βρέθηκε ακόμα ότι μεταξύ των υπέρβαρων/παχύσαρκων ασθενών, όσοι έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη, **είχαν ακόμη μικρότερα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα, αλλά και αυξημένα επίπεδα PTH**. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στον υψηλότερο BMI των ατόμων αυτών ($32.6 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ έναντι $29.4 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ $p=0.002$). Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η παρατήρηση ότι οι μεταβολές αυτές συνοδεύονταν και από μειωμένα επίπεδα καλσιτριόλης και αυξημένα επίπεδα PTH στον ορό, καθώς υπάρχουν ενδείξεις από την βιβλιογραφία πως η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ εμπλέκεται στην ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.[184] Από την άλλη, το εύρημα **αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στην ομάδα ελέγχου -κάτι που σε συνδυασμό με τον αυξημένο BMI των ασθενών με ΣΔ, υποδηλώνει ότι ενδεχόμενα η παχυσαρκία -και όχι η παρουσία ΣΔ- είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας**.

Τα χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)D ορού σε γυναίκες έχουν επισημανθεί και σε άλλες μελέτες και στη χώρα μας.[171] Η μικρή -αλλά στατιστικά σημαντική- διαφορά στην μελέτη μας θα μπορούσε και αυτή να αποδοθεί στην διαφορά στον Δείκτη Μάζας Σώματος μεταξύ ανδρών και γυναικών ($29.5 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$ έναντι $27.6 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$, $p=0.009$).

Να σημειωθεί επίσης ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ηλικία, πιθανά λόγω του περιορισμένου αριθμού ατόμων πολύ νεαρών (παιδιών ή εφήβων) ή πολύ ηλικιωμένων (>70 ετών).

Τα επίπεδα ορού της 25(OH)D στην παρούσα μελέτη δεν είχαν αποκλίσεις ανάλογα με την εποχή του έτους. Η παρατήρηση αυτή έχει καταγραφεί πρόσφατα και σε άλλη μελέτη ατόμων με παχυσαρκία, και θα μπορούσε να αποδοθεί στην συσσώρευση της βιταμίνης D και των μεταβολιτών της στον λιπώδη ιστό στα άτομα αυτά, η οποία ενδεχομένως καλύπτει την διακύμανση των τιμών του αίματος ανά εποχή του χρόνου.[185] Να σημειωθεί ότι η γεωγραφική περιοχή της Ηπείρου όπου έλαβε χώρα η παρούσα μελέτη έχει το υψηλότερο ποσό βροχοπτώσεων πανελληνίως, κάτι που μπορεί να αιτιολογήσει εν μέρει τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D στο αίμα των ατόμων του υπό μελέτη πληθυσμού.

IV.6. Συμπεράσματα

- Τα επίπεδα 25(OH)D, του αντιπροσωπευτικότερου δείκτη αποθηκών βιταμίνης D του οργανισμού είναι **σημαντικά μειωμένα σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα ανεξάρτητα από το επίπεδο του eGFR**. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών είχε **ανεπάρκεια βιταμίνης D** [25(OH)D<30ng/ml].
- Σε αντίθεση με την 25(OH)D, η **διάμεση τιμή PTH και η μέση τιμή 1,25(OH)₂D δεν διέφεραν** μεταξύ των υπέρβαρων/παχύσαρκων και των ατόμων με BMI<25kg/m² ανεξάρτητα από το επίπεδο eGFR.
- Τα επίπεδα της 25(OH)D και της 1,25(OH)₂D μειωνόταν και της PTH αυξανόταν με την μείωση του eGFR. Η συσχέτιση της **PTH και της 1,25(OH)₂D με τον eGFR ήταν ισχυρότερη**.
- Παρά τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D ειδικά σε άτομα αυξημένου BMI, **ΔΥΠΘ παρατηρήθηκε σχεδόν αποκλειστικά σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία**. Επομένως, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και όχι το αυξημένο ΣΒ ή τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D φαίνεται πως είναι ο καθοριστικός παράγοντας **ΔΥΠΘ**.
- Υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς με **ΣΔ** είχαν μειωμένα επίπεδα 25(OH)D και αυξημένη PTH σε σχέση με υπέρβαρους/παχύσαρκους και **φυσιολογική γλυκόζη νηστείας**.

2^η ΕΝΟΤΗΤΑ.**ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΧΝΝ)****IV.7. Χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν**

Μελετήθηκαν συνολικά 139 άτομα που επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία ΧΝΝ και Υπέρτασης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι Μεταβολικού Συνδρόμου και ΧΝΝ. Η ΧΝΝ ορίστηκε ως μείωση της eGFR κάτω από 60 ml/min/1.73m² με βάση τον ορισμό της ομάδας εργασίας KDIGO, ενώ για τη διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του NCEP ATP III (βλέπε IV-8 Μέθοδοι). Οι ομάδες διαμορφώθηκαν ως εξής:

1. Μεταβολικό σύνδρομο και ΧΝΝ (eGFR<60 ml/min/1.73m²), n=56,
2. Μεταβολικό σύνδρομο χωρίς ΧΝΝ (eGFR>60 ml/min/1.73m²), n=56 και
3. ΧΝΝ (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) απουσία μεταβολικού συνδρόμου, n=27.

Από το σύνολο των συμμετεχόντων, εξαιρέθηκαν ασθενείς που λάμβαναν ήδη συμπληρώματα βιταμίνης D ή ασβεστίου, κορτικοστεροειδή ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D και της PTH. Η μελέτη εξέτασε σταθερούς κλινικά ασθενείς χωρίς ενεργό νεόπλασμα, λοίμωξη, ή παθολογική ηπατική λειτουργία, καθώς και ασθενείς που δεν εμφάνισαν μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, οξύ πνευμονικό οίδημα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά το τελευταίο 6μηνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

IV.8. Μέθοδοι

Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν στη μελέτη κατά την πρωινή τους επίσκεψη στο ιατρείο όπου ελήφθη αναλυτικό ιατρικό ιστορικό και εξετάστηκαν κλινικά. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο μέσο της απόστασης από το κάτω χείλος του πλευρικού τόξου μέχρι το άνω χείλος της λαγόνιας ακρολοφίας.

Για τη διάγνωση των συμμετεχόντων με ΧΝΝ χρησιμοποιήθηκε το δεύτερο κριτήριο του ορισμού της ομάδας εργασίας Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) με βάση το οποίο η διάγνωση της ΧΝΝ τίθεται όταν έχουμε μείωση του $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών.[6] Στην παρούσα εργασία οι όροι ΧΝΝ και $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ είναι ταυτόσημοι και θα χρησιμοποιούνται χωρίς διάκριση.

Για τη διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) βάσει του οποίου η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από την παρουσία 3 εκ των παρακάτω 5 διαταραχών:

- Κοιλιακή παχυσαρκία, όπως αυτή ορίζεται από περίμετρο μέσης $>102\text{cm}$ σε άνδρες και $>88\text{cm}$ σε γυναίκες.
- Τριγλυκερίδια του ορού $\geq 150\text{mg/dl}$ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένα τριγλυκερίδια.
- HDL του ορού $<40\text{mg/dl}$ σε άνδρες και $<50\text{mg/dl}$ σε γυναίκες ή θεραπευτική αγωγή για αύξηση της HDL-C.
- Αρτηριακή πίεση $\geq 130/85 \text{ mmHg}$.
- Γλυκόζη νηστείας $\geq 100\text{mg/dl}$ ή φαρμακευτική αγωγή για αυξημένη γλυκόζη.

Η ποσοτική εκτίμηση της αντίστασης στην Ινσουλίνη έγινε με τον Δείκτη HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) ο οποίος υπολογίστηκε βάσει των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας με χρήση του παρακάτω τύπου:

Δείκτης HOMA-IR = $\text{γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)} * \text{ινσουλίνη νηστείας (}\mu\text{U/ml)} / 405$. [186]

Τέλος, για την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, την λήψη δειγμάτων αίματος και ούρων και τον προσδιορισμό των βιοχημικών παραμέτρων ακολουθήθηκε η μεθοδολογία που περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο «IV.2 Μέθοδοι» της 1^{ης} ενότητας της μελέτης.

IV.9. Στατιστική Ανάλυση

Για την μελέτη τις επίδρασης καθενός εκ των δύο παραγόντων (Μεταβολικό Σύνδρομο και ΧΝΝ) οι συγκρίσεις έγιναν μεταξύ των ομάδων που διέφεραν κατά ένα παράγοντα.

- Αρχικά διερευνήθηκε η επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου σε δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ΧΝΝ (eGFR <60 ml/min/1.73m²) δηλαδή στις ομάδες 1 και 3 (IV-7- «Χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν»).
- Ακολούθως εξετάστηκε η επίδραση της ΧΝΝ στους ίδιους παράγοντες σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο (ομάδες 1 και 2).

Η σύγκριση των τιμών των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των ομάδων συμμετεχόντων στη μελέτη έγινε με τη χρήση του στατιστικού t-test, της δοκιμασίας Χ² ή μη παραμετρικών τεστ κατά περίπτωση.

Εν συνεχεία στο σύνολο του πληθυσμού μελετήθηκαν η επίδραση καθεμιάς εκ των παραμέτρων του Μεταβολικού Συνδρόμου, των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR, ορού) αλλά και του eGFR στα επίπεδα 25(OH)D, 1,25(OH)₂D και PTH ορού.

Η εκτίμηση της ισχύος και της κατεύθυνσης της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών έγινε με τη χρήση του κατάλληλου ανά περίπτωση συντελεστή συσχέτισης Pearson ή Spearman. Η μελέτη της επίδρασης των διαφόρων μεταβλητών 25(OH)D, 1,25(OH)₂D και PTH ορού μελετήθηκε με την χρήση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Παράμετροι με συσχέτιση με στατιστική σημαντικότητα $p < 0.1$ στην μονοπαραγοντική ανάλυση μελετήθηκαν περαιτέρω με πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Η στατιστική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιγράφεται αναλυτικά στην παράγραφο «IV.3. Στατιστική Ανάλυση» της 1^{ης} ενότητας της μελέτης.

IV.10. Αποτελέσματα

IV.10α. Μεταβολικό Σύνδρομο σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο

Χαρακτηριστικά των ασθενών

Προκειμένου να διερευνήσουμε την επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου στα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό του αίματος και του ΔΥΠΘ σε ασθενείς με ΧΝΝ, εξετάσαμε τις παραμέτρους αυτές στους συμμετέχοντες των παρακάτω ομάδων:

1. Ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο και ΧΝΝ (n=56), και
2. Ασθενείς με ΧΝΝ απουσία Μεταβολικού Συνδρόμου (n=27)

Τα βασικά δημογραφικά, σωματομετρικά στοιχεία και οι βιοχημικές παράμετροι που σχετίζονται με το Μεταβολικό Σύνδρομο και την ΧΝΝ παρατίθενται στον πίνακα 16.

Πίνακας 16: Χαρακτηριστικά ασθενών με ΧΝΝ (eGFR<60 ml/min/1.73m²)			
	Μεταβολικό Σύνδρομο	Χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο	p*
Ηλικία (έτη)	66.0 (±9.5)	61.0 (±16.3)	0.118
Άνδρες (%)	28 (50%)	20 (74%)	0,057
eGFR-MDRD (ml/min/1.73 m²)	35.9 (±12.8)	36.3 (±12.5)	0.897
Σωματικό Βάρος (kg)	79.9 (±11.2)	72.1 (±12.4)	0.005
BMI (kg/m²)	30.2 (4.3±)	25.9 (±4.4)	<0.001
Περίμετρος μέσης (cm)	105.3 (±10.2)	94.0 (±11.0)	<0.001
Μέση ΣΑΠ (mmHg)	143.6 (±18.8)	138.0 (±13.3)	0.170
Μέση ΔΑΠ (mmHg)	81.5 (±10.2)	83.9 (±6.1)	0.255
TG (mg/dl)	183.6 (±78.8)	163.4 (±64.9)	0.250
HDL-C (mg/dl)	49.2 (±14.1)	51.8 (±6.1)	0.362
Γλυκόζη (mg/dl)	119.4 (±41.3)	90.4 (±7.8)	<0.001
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για συνεχείς μεταβλητές ή του qui square test για κατηγορικές μεταβλητές. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και ως κατανομή συχνότητας για τις κατηγορικές μεταβλητές.			

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ηλικία μεταξύ των δύο ομάδων. Το ποσοστό των ανδρών ήταν υψηλότερο στην ομάδα ατόμων με ΧΝΝ χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα επίπεδα eGFR, ενώ -όπως ήταν αναμενόμενο- οι ασθενείς που είχαν Μεταβολικό Σύνδρομο είχαν αυξημένο σωματικό βάρος και BMI. Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τριγλυκεριδίων και HDL ενώ τα άτομα με ΧΝΝ και Μεταβολικό Σύνδρομο είχαν σημαντικά αυξημένη περιφέρεια μέσης ($p<0.001$) αλλά και γλυκόζη νηστείας ($p<0.001$).

Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η μέση τιμή της 25(OH)D του ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ ανεξαρτήτως παρουσίας Μεταβολικού Συνδρόμου ήταν 19.9 ± 7.4 ng/ml και οι 73 εκ των 83 ασθενών (88%) είχαν επίπεδα κατώτερα της τιμής των 30ng/ml-που θεωρείται ουδός επάρκειας σε βιταμίνη D με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων έδειξαν πως η παρουσία του Μεταβολικού Συνδρόμου σε ασθενείς με $eGFR<60$ ml/min/1.73m² **συνοδεύεται από χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D**. Τα άτομα με ΧΝΝ και επιπρόσθετα Μεταβολικό Σύνδρομο είχαν 25(OH)D στον ορό 17.9 ± 6.4 ng/ml έναντι 24.1 ± 7.7 ng /ml των ατόμων με ΧΝΝ χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο ($p<0.001$).

Η επίδραση της παρουσίας Μεταβολικού Συνδρόμου δεν αφορούσε μόνο στην μέση τιμή αυτής αλλά και **στο ποσοστό ατόμων με ανεπαρκή επίπεδα 25(OH)D** στον ορό. Η πιθανότητα να έχει κάποιος επίπεδα 25(OH)D<30ng/ml ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο σε σχέση με την ομάδα που τα άτομα έπασχαν από ΧΝΝ μόνο (96.4% έναντι 70.4%, $p=0.001$) (πίνακας 17).

Οι σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό **δεν συνοδεύονταν -όπως θα αναμενόταν- από ανάλογη μείωση της 1,25(OH)₂D** (του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D στον ορό παρουσίαζαν μικρή μείωση στους ασθενείς με ΧΝΝ που είχαν επιπλέον και Μεταβολικό Σύνδρομο σε σχέση με αυτούς με ΧΝΝ μόνο, ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (43.4 ± 15.2 pg/ml έναντι 39.22 ± 16.1 pg/ml $p=0.269$ αντίστοιχα).

Τα επίπεδα PTH επίσης δεν εμφάνιζαν σημαντική διαφοροποίηση παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου. Η διάμεση τιμή PTH ορού των ατόμων με Μεταβολικό Σύνδρομο ήταν 92.1 (54.7, 132.9) pg/ml έναντι 105.5 (45.1, 133.0) pg/ml αυτών χωρίς ($p=0.892$). Σε συμφωνία με το εύρημα αυτό, το ποσοστό ασθενών με τιμή PTH ανώτερη των τιμών αναφοράς του εργαστηρίου επίσης δεν παρουσίαζε διαφοροποιήσεις μεταξύ των 2 ομάδων. Συγκεκριμένα, 36 εκ των 56 ατόμων με Μεταβολικό Σύνδρομο είχαν επίπεδα PTH ανώτερα των τιμών αναφοράς (ποσοστό 64.3%) ενώ στην ομάδα χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο το ποσοστό ήταν ελαφρώς υψηλότερο (19 εκ των 27, 70.4%) χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.629$).

Πίνακας 17: Δείκτες Οστικού μεταβολισμού σε ΧΝΝ (eGFR<60 ml/min/1,73m ²)			
	Μεταβολικό Σύνδρομο	Χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο	p*
25(OH)D (ng/ml)	17.9 (±6.4)	24.1 (±7.7)	<0.001
1.25 (OH) ₂ D (pg/ml)	39.2 (±16.1)	43.4 (±15.2)	0.269
PTH (pg/ml)	92.1 (54.7, 132.9)	105.5 (45.1, 133.0)	0.892
Ασβέστιο ορού (mg/dl)	9.5 (±0.6)	9.4 (±0.5)	0.290
Φώσφορος ορού(mg/dl)	3.4 (±0.6)	3.3(±0.8)	0.732
Αλβουμίνη Ορού (g/dl)	4.2 (±0.3)	4.3 (±0.2)	0.118
Ανεπάρκεια βιταμίνης D (<30ng/ml), n(%)	54 (96.4%)	19 (70.4%)	0.001
Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (PTH>72 pg/ml), n(%)	36 (64.3%)	19 (70.4%)	0.629
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή του Mann-Whitney test για μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση για τις αριθμητικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, ως διάμεση τιμή –ενδοτεταρτημοριακό εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική.			

Θα πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Η σύγκριση των τιμών αλβουμίνης ορού, η οποία επηρεάζει τα επίπεδα ολικού ασβεστίου ορού ενώ βάσει και της βιβλιογραφίας σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό, επίσης δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

IV.10β. Χρόνια Νεφρική Νόσος σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο

Εν συνεχεία, εξετάστηκε η επίδραση της ΧΝΝ στα επίπεδα των δεικτών του οστικού μεταβολισμού σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο. Καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν οι τιμές των μεταβολιτών της βιταμίνης D και η παραθορμόνη ορού σε 112 συμμετέχοντες με Μεταβολικό Σύνδρομο αφού χωρίστηκαν στις εξής δύο ομάδες:

- Ομάδα ατόμων με $\text{eGFR-MDRD} < 60 \text{ ml/min/1.73, m}^2$ (n=56) και
- Ομάδα ατόμων με $\text{eGFR-MDRD} \geq 60 \text{ ml/min/1.73, m}^2$ (n=56).

Πίνακας 18: Χαρακτηριστικά ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο			
	eGFR<60	eGFR≥60	p*
Ηλικία (έτη)	65.9 (±9.5)	57.1 (±11.9)	<0.001
Άνδρες (%)	28 (50%)	29 (51.8%)	0.850
eGFR-MDRD (ml/min/1.73 m ²)	35.9 (±12.9)	84.3 (±17.9)	<0.001
Σωματικό Βάρος (kg)	79.9 (±11.2)	80.1 (±11.8)	0.927
BMI (kg/m ²)	30.2 (4.3±)	29.8 (±4.2)	0.629
Περίμετρος μέσης (cm)	105.3 (±10.2)	104.7 (±9.5)	0.546
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	183.6 (±78.8)	170.16 (±77.9)	0.365
HDL-C (mg/dl)	49.2 (±14.1)	43.8 (±13.2)	0.036
Γλυκόζη (mg/dl)	119.4 (±41.3)	118.2 (±42.3)	0.875
Μέση ΣΑΠ (mmHg)	143.6 (±18.8)	148.2 (±17.4)	0-185
Μέση ΔΑΠ (mmHg)	81.5 (±10.2)	88.1 (±11.8)	0.114
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.			

Οι ασθενείς της ομάδας με Μεταβολικό Σύνδρομο και $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ήταν νεότεροι συγκριτικά με αυτούς με Μεταβολικό Σύνδρομο και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (57.1 ± 11.9 έτη έναντι 65.9 ± 9.5 έτη, $p < 0.001$). Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιο ποσοστό ανδρών-γυναικών και παραπλήσια σωματομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, BMI, περίμετρο μέσης, αρτηριακή πίεση). Η μέση τιμή γλυκόζης και τριγλυκεριδίων

επίσης δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες, ενώ η μέση τιμή της HDL-C ήταν μικρότερη στην ομάδα με εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση $>60\text{ml/min/1.73m}^2$ ($p=0.023$).

Όπως ήταν αναμενόμενο η εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση ήταν μικρότερη στην ομάδα ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο και ΧΝΝ (πίνακας 18).

Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η μέση τιμή των επιπέδων 25(OH)D του ορού σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο βρέθηκε ότι ήταν $18,9 \pm 6.9\text{ ng/ml}$ -τιμή πολύ μικρότερη από την θεωρούμενη ως επαρκή από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Βρέθηκε επίσης ότι 106 εκ των 112 ατόμων ή 94.6%. που έλαβαν μέρος στην μελέτη είχαν επίπεδα $<30\text{ng/ml}$.

Η μέση τιμή της 25(OH)D του ορού σε ασθενείς με $\text{eGFR} < 60\text{ ml/min/1.73m}^2$ ήταν ελαφρώς μειωμένη, σε σύγκριση με αυτήν της ομάδας με $\text{eGFR} \geq 60\text{ ml/min/1.73m}^2$ χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($17.9 \pm 6.4\text{ ng/ml}$ έναντι $20.0 \pm 7.0\text{ ng/ml}$, $p=0.098$). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ούτε ως προς το ποσοστό των ατόμων με ανεπάρκεια 25(OH)D του ορού το οποίο ήταν εξαιρετικά υψηλό (96,4% και 92,9% αντίστοιχα, $p=0.679$) (πίνακας 19).

Αντίθετα με την 25(OH)D, καταγράφηκαν σημαντικές αποκλίσεις όσον αφορά τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D, της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Οι ασθενείς που επιπρόσθετα του Μεταβολικού Συνδρόμου είχαν και μειωμένη σπειραματική διήθηση είχαν μέση $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ σημαντικά μειωμένη έναντι αυτών με Μεταβολικό Σύνδρομο και $\text{eGFR} > 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ($39.2 \pm 16.1\text{pg/ml}$ έναντι $56.7 \pm 17.7\text{pg/ml}$, $p < 0.001$).

Παρόμοιο πρότυπο με την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ακολουθεί και η PTH ορού. Παρά το ότι τα επίπεδα 25(OH)D ήταν εξαιρετικά χαμηλά και στις δύο ομάδες και η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που τις συγκροτούσαν είχαν έλλειψη βιταμίνης D, οι ασθενείς με ΧΝΝ είχαν πολύ υψηλότερη διάμεση τιμή PTH του ορού σε σχέση με αυτούς με $\text{eGFR} > 60\text{ml/min/1.73m}^2$: $92.1 (54.7, 132.9)\text{ pg/ml}$ έναντι $51.6 (34.9, 80.1)\text{ pg/ml}$, $p < 0.001$. αλλά και αυξημένο ποσοστό ατόμων με τιμή PTH ορού ανώτερη των τιμών αναφοράς: 64.3% (ή 36 εκ των 56 ατόμων) έναντι 30.4% (17/56 ατόμων).

Πίνακας 19: Δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο			
	eGFR<60	eGFR≥60	p*
25(OH)D (ng/ml)	17.9 (±6.4)	20.0 (±7.0)	0.098
1,25 (OH) ₂ D (pg/ml)	39.2 (±16.1)	56.7 (±17.7)	<0.001
iPTH (pg/ml)	92.1 (54.7, 132.9)	51.6 (34.9, 80.1)	<0.001
Ασβέστιο ορού (mg/dl)	9.5 (±0.6)	9.4 (±0.5)	0.372
Φώσφορος ορού (mg/dl)	3.4 (±0.6)	3.2 (±0.6)	0.111
Αλβουμίνη Ορού (g/dl)	4.2 (±0.3)	4.2 (±0.3)	0.755
Ανεπάρκεια βιταμίνης D (<30ng/ml), n(%)	54 (96.4%)	52 (92.9%)	0.679
Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (PTH>72 pg/ml), n(%)	36 (64.3%)	17 (30.4%)	0.001
*Το p αναφέρεται στην στατιστική σημαντικότητα του t-test. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.			

Παράμετροι που συσχετίζονται με τα επίπεδα των οστικών μεταβολιτών

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής, εξετάστηκε επιπλέον η επίδραση διαφόρων κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων στα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D και της PTH σε άτομα με μειωμένο eGFR (πίνακας 20).

Για καμία εκ των 3 υπό εξέταση μεταβλητών [25(OH)D, 1,25(OH)₂D, PTH] δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία. Τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό των γυναικών ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των ανδρών (17.8±5.8 ng/ml έναντι 21.5±8.1 ng/ml, με p=0.017). Αντίθετα με την 25(OH)D δεν παρατηρήθηκε σύνδεση του φύλου ούτε με τα επίπεδα της 1,25(OH)₂ ούτε και με αυτά της PTH. Για την πρώτη, η μέση τιμή στους άνδρες ήταν 42.6±16.3 pg/ml έναντι 37.8±15.0 pg/ml στις γυναίκες (p=0.166), ενώ για την PTH η διάμεση τιμή ήταν στα 105 (49.2, 133.5) pg/ml στους άνδρες και στα 89 (56.3, 115.5) pg/ml στις γυναίκες (p=0.519). Αξιοσημείωτο είναι ότι οι γυναίκες συμμετέχοντες είχαν σημαντικά αυξημένο BMI συγκριτικά με αυτόν των ανδρών (31.1±5.2 kg/m² έναντι 27.2±3.6 kg/m², p<0.001) ενώ ήταν πιθανότερο να έχουν Μεταβολικό Σύνδρομο: η συχνότητα του συνδρόμου ήταν 80% (28 εκ των 35) στις γυναίκες έναντι 58% (28/48) στους άνδρες (p=0.037).

Πίνακας 20: Διπαραγοντικές συσχετίσεις κλινικών παραμέτρων και μεταβολιτών βιταμίνης D- παραθορμόνης

	25(OH)D		1.25 (OH) ₂ D		iPTH	
	r ¹	p ³	r	p	p ²	p
Ηλικία (έτη)	-0.083	0.458	0.040	0.718	-0.023	0.834
BMI (kg/m ²)	-0.342	0.002	-0.003	0.981	-0.085	0.447
Περίμετρος μέσης (cm)	-0.312	0.004	-0.008	0.940	-0.188	0.090
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	-0.027	0.808	-0.039	0.727	-0.045	0.686
HDL (mg/dl)	-0.116	0.296	0.056	0.618	-0.038	0.731
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	-0.125	0.260	0.108	0.330	0.015	0.890
Φωσφόρος (mg/dl)	-0.293	0.007	-0.316	0.004	0.097	0.383
Ασβέστιο (mg/dl)	0.155	0.161	-0.043	0.702	-0.291	0.008
¹ το r αντιστοιχεί στον συντελεστή συσχέτισης του ελέγχου Pearson ² το p αντιστοιχεί στον συντελεστή συσχέτισης του ελέγχου Spearman ³ το p αντιστοιχεί στο επίπεδο σημαντικότητας του ελέγχου Pearson/Spearman ⁴ NS: not significant (στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα)						

25(OH)D και οι δείκτες αντίστασης στην Ινσουλίνη. _Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό και του δείκτη HOMA ($r=-0.105$, $p=0.369$), αλλά ούτε και της ινσουλίνης ορού ($r=-0.094$, $p=0.419$). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα για την 1,25(OH)₂D ($r=0.075$, $p=0.519$ για τον δείκτη HOMA και $r=0.115$, $p=0.323$ για την ινσουλίνη ορού) και την PTH ($r=0,215$, $p=0.062$ για τον δείκτη HOMA και $r=0.194$, $p=0.094$ για την ινσουλίνη ορού).

Επιμέρους διαταραχές Μεταβολικού Συνδρόμου και δείκτες οστικού μεταβολισμού. Με βάση την παρατήρηση που ήδη αναφέρθηκε για την επίδραση της παρουσίας του Μεταβολικού Συνδρόμου στα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό έγινε σύγκριση των μέσων τιμών των μεταβολιτών της Βιταμίνης D και της PTH ανάλογα με την παρουσία ή μη των επιμέρους παραμέτρων του Μεταβολικού Συνδρόμου (πίνακας 21) όπως ορίζονται από τα κριτήρια NCEP/ATP III στον συνολικό πληθυσμό.

Πίνακας 21: Βιταμίνη D-iPTH και παράμετροι μεταβολικού συνδρόμου							
		25(OH)D, ng/ml		1,25(OH) ₂ D, pg/ml		PTH, pg/ml	
Γλυκόζη, mg/dl (≥100 ή ΣΔ)	ναι	19.0±7.6	p=0.091	46.2±19.4	p=0.554	61.1 (45.0, 113.0)	p=0.943
	όχι	21.1±6.7		48.1±17.1		83.5 (45.3, 107.7)	
Τριγλυκερίδια, mg/dl (≥150 ή θεραπευτική αγωγή)	ναι	20.0±7.6	p=0.928	47.4±19.3	p=0.773	77.9 (44.4, 108.7)	p=0.996
	όχι	19.8±6.4		46.4±16.2		76.1 (47.0, 120.0)	
Υπέρταση (ΑΠ≥130/85 mmHg ή θεραπευτική αγωγή)	ναι	20.1±7.2	p=0.249	47.3±18.6	p=0.619	74.8 (45.0, 109.2)	0.340
	όχι	17.2±6.7		44.1±13.7		90.9 (53.5, 145.0)	
HDL-C, mg/dl (<40, άνδρες <50, γυναίκες ή θεραπευτική αγωγή)	ναι	18.9±7.2	p=0.032	42.5±16.1	p=0.018	68.7 (44.5, 99.9)	p=0,239
	όχι	21.6±7.0		50.0±19.2		89.8 (47.0, 115.5)	
Περίμετρος μέσης, cm (>102, άνδρες >88 γυναίκες)	ναι	19.0±6.3	p=0.022	44.2±19.1	p=0.245	60.3 (44.4, 99.1)	p=0.004
	όχι	22.7±8.8		48.2±18.0		102.5 (55.7, 132.8)	
* το p αναφέρεται στο επίπεδο σημαντικότητας του t-test για παραμέτρους που ακολουθούν κανονική κατανομή ή του Mann-Whitney U test για παραμέτρους που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή							
**οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή± τυπική απόκλιση για παραμέτρους που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεση τιμή (25°,75° εκατοστημόριο) για παραμέτρους που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή							

Η αυξημένη περίμετρος μέσης (p=0.022) και η μειωμένη HDL-C (p=0.032) σχετιζόταν με χαμηλότερη μέση τιμή 25(OH)D ορού. Τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D στον ορό ήταν μειωμένα μόνο παρουσία χαμηλής HDL (p=0.001) και δεν διέφεραν σε καμία από τις άλλες διαταραχές. Η συγκέντρωση της PTH στο αίμα επίσης δεν διέφερε σε καμία εκ των επιμέρους διαταραχών του Μεταβολικού Συνδρόμου πλην περιμέτρου μέσης όπου αυξημένη διάμεση τιμή PTH παρατηρήθηκε σε άτομα χωρίς κοιλιακή παχυσαρκία (p=0.004).

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τους μεταβολίτες της βιταμίνης D ενδέχεται να έχουν και μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Για το λόγο αυτό προχωρήσαμε σε διερεύνηση με την μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης της επίδρασης των επιμέρους συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου και της eGFR, στους μεταβολίτες της βιταμίνης D και την παραθορμόνη.

Μόνο η περίμετρος μέσης από τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου εμφάνισε συσχέτιση με τα επίπεδα της 25(OH)D (p=0.014).(πίνακας 22)

Πίνακας 22: Παράμετροι Μεταβολικού Συνδρόμου και 25(OH)D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)

Μεταβλητή (μονάδα αύξησης)	Μονοπαραγοντικό Μοντέλο			Πολυπαραγοντικό Μοντέλο		
	b (95% CI)	β	p	b (95% CI)	β	p
Περίμετρος μέσης (1cm)	-0,153 (-0,263, 0,043)	-0.229	0.007	-0.139 (-0.250, -0.028)	-0.208	0.014
Γλυκόζη (1mg/dl)	-0.030 (-0.061, 0.001)	-0.164	0.054	-0.024 (-0.055, 0.007))	-0.130	0.123
eGFR (1ml/min/1.73m2)	-0.011 (-0,055, 0.032)	-0.045	<0.001			
Συστολική αρτηριακή πίεση (1mmHg)	-0.039 (-0.108, 0.030)	-0.095	0.264			
Τριγλυκερίδια (1mg/dl)	-0,008 (-0,024, 0,008)	-0.239	0.310			
HDL-C (1mg/dl)	0,024 (-0.071, 0,118)	0.043	0.619			

* Η απουσία υπέρτασης κωδικοποιήθηκε ως 0

Πίνακας 23: Παράμετροι Μεταβολικού Συνδρόμου και 1,25(OH)₂D (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)

Μεταβλητή (μονάδα αύξησης)	Μονοπαραγοντικό Μοντέλο			Πολυπαραγοντικό Μοντέλο		
	b (95% CI)	β	p	b (95% CI)	β	p
Περίμετρος μέσης (1cm)	-0.762 (-2.216, 0.691)	-0.088	0.302			
Γλυκόζη (1mg/dl)	-0.084 (-0.486, 0.317)	-0.036	0.678			
eGFR (1ml/min/1.73m2)	-1.665 (-2.150, -1.180)	-0.502	<0.001	0.219 (0.121, 0.318)	0.335	<0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση (1mmHg)	0.772 (-0.113, 1.658)	0.146	0.087	0.040 (0.153, 0.232)	0.038	0.683
Τριγλυκερίδια (1mg/dl)	0.004 (-0.037, 0.0450)	0.016	0.849			
HDL-C (1mg/dl)	-0.294 (-0.530, -0,059)	-0.207	0.015	-0.111 (-0.326, 0.105)	-0.078	0.313

* Η απουσία υπέρτασης κωδικοποιήθηκε ως 0

Πίνακας 24: Παράμετροι Μεταβολικού Συνδρόμου και iPTH (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση)						
Μεταβλητή (μονάδα αύξησης)	Μονοπαραγοντικό Μοντέλο			Πολυπαραγοντικό Μοντέλο		
	b (95% CI)	β	p	b (95% CI)	β	p
Περίμετρος μέσης (1cm)	0.015 (-0,272, 0,303)	0.009	0.917			
Γλυκόζη (1mg/dl)	-1.857 (-8.043, 4.329)	-0.051	0.554			
eGFR (1ml/min/1.73m ²)	0.263 (0.161, 0.364)	0.401	<0.001	0.219 (0.121, 0.318)	0.335	,0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση (1mmHg)	0.262 (0.091, 0.432)	0.251	0.003	0.040 (0.153, 0.232)	0.038	0.683
Τριγλυκερίδια (1mg/dl)	0.004 (-0.037, 0.0450)	0.016	0.849			
HDL-C (1mg/dl)	-0.294 (-0.530, -0,059)	-0.207	0.015	-0.111 (-0.326, 0.105)	-0.078	0.313
*Η απουσία υπέρτασης κωδικοποιήθηκε ως 0						

Η 1,25(OH)₂D δεν συσχετιζόταν με καμία εκ των επιμέρους διαταραχών του μεταβολικού συνδρόμου. Αντιθέτως η αύξηση της eGFR συνοδευόταν από αύξηση των επιπέδων της καλσιτριόλης (p<0.001). (πίνακας 23)

Πανομοιότυπα ήταν τα ευρήματα για την παραθορμόνη ορού (πίνακας 24). Η παρουσία μειωμένης eGFR σχετιζόταν με αύξηση των επιπέδων της PTH (p<0.001). Η περίμετρος μέσης, η συστολική αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη ορού, τα τριγλυκερίδια και η HDL-C αντίθετα, δεν ασκούσαν καμία επίδραση στα επίπεδα PTH ορού.

IV.11. Συζήτηση

Η επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου στα επίπεδα της 25(OH)D

Η παρούσα εργασία έδειξε ότι η παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου **συνοδεύεται από χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό του αίματος**. Σε άτομα με ΧΝΝ και Μεταβολικό Σύνδρομο **τα επίπεδα ορού της 25(OH)D ήταν χαμηλότερα και το ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D υψηλότερο** σε σχέση με άτομα που έπασχαν από ΧΝΝ χωρίς μεταβολικό Σύνδρομο.

Ολοένα αυξανόμενος αριθμός μελετών εξετάζει την σχέση που υπάρχει μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό σε σχέση με το Μεταβολικό Σύνδρομο (αλλά και την αντίσταση στην ινσουλίνη, και τον ΣΔ). Κοινός τόπος την μεγάλης πλειοψηφίας των μελετών αυτών είναι η αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τις παραπάνω καταστάσεις. Η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης NHANES στις ΗΠΑ, επιβεβαίωσε αυτή την παρατήρηση σε λευκούς και Μεξικανούς αλλά όχι σε Αφροαμερικανούς.[112] Μία άλλη σημαντική μετα-ανάλυση 28 μελετών που αφορούσαν τη χρονική περίοδο μεταξύ 1990-2009 και περιλάμβαναν 99745 συμμετέχοντες, διερεύνησε την επίπτωση των επιπέδων της 25(OH)D ορού στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, ΣΔ και Μεταβολικού Συνδρόμου.[111] Το Μεταβολικό Σύνδρομο αποτέλεσε τελικό σημείο έκβασης οκτώ μελετών το σύνολο των **οποίων έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μειωμένων επιπέδων της 25(OH)D στον ορό και αυξημένου επιπολασμού του Μεταβολικού Συνδρόμου**.

Η σύνδεση Μεταβολικού Συνδρόμου και βιταμίνης D έχει παρατηρηθεί και μελετηθεί σε πολλούς διαφορετικούς πληθυσμούς. Σε μελέτη στις ΗΠΑ μεταξύ 8421 ατόμων, βρέθηκε ότι η συχνότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου μειωνόταν με την αύξηση των επιπέδων 25(OH)D του ορού.[110] Η συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου ήταν μειωμένη στα ανώτερα επίπεδα 25(OH)D ορού σε μεγάλη μελέτη στην Βρετανία).[133] Τέλος, σε ό,τι αφορά μελέτες πάνω σε άλλους πληθυσμούς εκτός του δυτικού κόσμου, παρόμοια ήταν τα ευρήματα μιας πληθυσμιακής μελέτης στην Κίνα μεταξύ 18198 γυναικών, όπου βρέθηκε ότι η σχετική πιθανότητα εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου ήταν μικρότερη στα ανώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων 25(OH)D.[187]

Οι Gagnon et al, παρακολούθησαν 4164 ευρωπαίους ενήλικες (με μέση ηλικία τα 50 έτη) για 5 χρόνια και κατέγραψαν 528 νέα περιστατικά Μεταβολικού Συνδρόμου. Διαπίστωσαν ότι αυξημένο κίνδυνο είχαν οι συμμετέχοντες με επίπεδα 25(OH)D ορού <23 ng/ml.[113] Πιο πρόσφατη μελέτη πολυεθνικού πληθυσμού 489 ατόμων στον Καναδά με τριετή παρακολούθηση διαπίστωσε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και των αρχικών επιπέδων 25(OH)D ορού.[114]

Διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για την συσχέτιση Μεταβολικού Συνδρόμου και βιταμίνης D. Η παχυσαρκία -που αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου, όπως έχει ήδη αναφερθεί στην προηγούμενη ενότητα- έχει συνδεθεί με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με διάφορους μηχανισμούς. Επιπρόσθετα και όσον αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους του Μεταβολικού Συνδρόμου, τα περισσότερα στοιχεία από τη βιβλιογραφία αφορούν την επίδραση της βιταμίνης D στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, η βιταμίνη D επιδρά στον σχηματισμό των σωματιδίων της HDL,[188] και συμμετέχει στην διαφοροποίηση του λιποκυττάρου, καθώς επίσης και στη ρύθμιση ενζύμων του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών αναστέλλοντας την λιπογένεση.[189] Επιπρόσθετα η 1,25(OH)₂D (ενεργός μορφή της βιταμίνης D) φαίνεται να δρα κατασταλτικά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)[190] και με δεδομένο ότι η αγγειοτενσίνη II θεωρείται μεταξύ των αιτιών πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη,[191] η βιταμίνη D θα μπορούσε έμμεσα να συμβάλει στην μείωσή της. Τέλος μέσω της συμμετοχής της στην ρύθμιση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, η καλσιτριόλη αυξάνει την έκφραση υποδοχέων ινσουλίνης και με τον τρόπο αυτό υποβοηθά την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.[192]

Παρά την ισχυρή σύνδεση που διαπιστώσαμε ότι υπάρχει μεταξύ Μεταβολικού Συνδρόμου και επιπέδων της 25(OH)D στον ορό, από τις παραμέτρους του Μεταβολικού Συνδρόμου, **μόνο η περίμετρος μέσης σχετιζόταν με τα επίπεδα 25(OH)D του ορού**. Η σύνδεση με την περίμετρο μέσης θα μπορούσε να σημαίνει ότι η παχυσαρκία, και όχι το ίδιο το σύνδρομο, ευθύνεται για τα χαμηλά επίπεδα καλσιδιόλης. Η περίμετρος μέσης είναι αντικειμενικός αν και όχι ιδανικός δείκτης εκτίμησης της παχυσαρκίας ενώ το μεταβολικό σύνδρομο όπως επισημάνθηκε ήδη αποτελεί μια ετερογενή οντότητα και οι επιμέρους υποομάδες που το απαρτίζουν πιθανότατα έχουν και διαφορετικά χαρακτηριστικά. Σε μελέτη των Karatas et al σε 287 άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο εκ

των οποίων οι 214 ήταν είτε παχύσαρκοι ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), είτε υπέρβαροι ($\text{BMI} 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$), ανεπαρκή επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ ορού απαντούσαν συχνότερα σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη Μεταβολικού Συνδρόμου.

Με δεδομένη την σύνδεση της παχυσαρκίας με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D θα ανέμενε κανείς παρόμοια συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις λιπιδίων. Και εδώ ωστόσο υπάρχει ποικιλία αποτελεσμάτων. Ενδεικτικά η μελέτη PORMETS δεν κατέγραψε συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της $25(\text{OH})\text{D}$ ορού και των λιπιδίων (HDL-C , ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων)[193] ενώ αντιθέτως, στην NHANES χαμηλά επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ συνοδευόταν από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL-C . [110]

Η παρούσα μελέτη δεν διαπίστωσε συσχέτιση επιπέδων $25(\text{OH})\text{D}$ και υπέρτασης. Ωστόσο η παρουσία σημαντικού αριθμού ατόμων με ΧΝΝ πιθανότατα επηρεάζει αυτό το αποτέλεσμα. Τόσο η NHANES όσο και η μελέτη στην Βρετανία που αναφέρθηκαν ήδη κατέγραψαν αρνητική συσχέτιση επιπέδων $25(\text{OH})\text{D}$ και υπέρτασης. Ωστόσο και εδώ υπάρχει ο αντίλογος [135] ενώ οι ελάχιστες μελέτες παρέμβασης κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα.[194],[195] Μετα-ανάλυση 11 μελετών παρέμβασης συμπέρανε πως η αναπλήρωση βιταμίνης D οδήγησε με μικρή μείωση κατά 3.1 mmHg της διαστολικής πίεσης, ενώ δεν είχε επίδραση στη συστολική.[136]

Αντίθετα με το Μεταβολικό Σύνδρομο η παρουσία μειωμένου eGFR δεν φαίνεται να επηρεάζει καθοριστικά τα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$. Το συμπέρασμα προκύπτει καθώς: α) στον πληθυσμό που αποτελούνταν από άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο ή συνύπαρξη ΧΝΝ (ή $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) δεν σχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ και β) στην πολυπαραγοντική ανάλυση η $25(\text{OH})\text{D}$ δεν φάνηκε επηρεάζει τα επίπεδα $25(\text{OH})\text{D}$ στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού.

1,25(OH)₂D και δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σε Μεταβολικό Σύνδρομο και ΧΝΝ.

Στην μελέτη μας εξετάσαμε 83 άτομα με ΧΝΝ (οριζόμενη ως $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) και διαπιστώσαμε ότι η μέση τιμή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ήταν παρόμοια παρουσία ή όχι Μεταβολικού Συνδρόμου, και η διάμεση τιμή PTH όσο και το ποσοστό ατόμων με ΔΥΠΘ επίσης δεν επηρεαζόταν από την παρουσία του συνδρόμου.

Στον πληθυσμό 112 ατόμων με Μεταβολικό Σύνδρομο, μεταξύ των δύο ομάδων που καθορίστηκαν από τη παρουσία ή μη ΧΝΝ δεν διαπιστώσαμε διαφορές στη μέση τιμή της 25(OH)D ορού όσο και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας 25(OH)D. **Αντίθετα η συνύπαρξη ΧΝΝ επηρέαζε σημαντικά την 1,25(OH)₂D ορού και την ΡΤΗ ορού, οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων της πρώτης και αύξηση αυτών της δεύτερης με παράλληλη σημαντική αύξηση της συχνότητας του ΔΥΠΘ.** Η εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση είχε ισχυρή θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D στο αίμα και αρνητική με τα επίπεδα της ΡΤΗ στο αίμα-και όχι με τα επίπεδα της 25(OH)D. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η μείωση της σπειραματικής διήθησης επηρεάζει τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D και της ΡΤΗ ανεξάρτητα από την παρουσία μειωμένων επιπέδων 25(OH)D ορού.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις που συμβαδίζουν και με αυτές στην 1^η ενότητα της παρούσας εργασίας, δείχνουν πως **ενώ τα επίπεδα 25(OH)D επηρεάζονται σημαντικά από το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία, η μεταβολή αυτή δεν συνοδεύεται από ανάλογη μείωση της 1,25(OH)₂D και εμφάνιση ΔΥΠΘ. Η παρουσία μειωμένου eGFR αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα στον καθορισμό των επιπέδων 1,25(OH)₂D και της iPTH.**

Αν και δεν μπορεί να παραγνωριστεί η σημασία της έλλειψης ή ανεπάρκειας 25(OH)D, που αποτελεί τον κύριο δείκτη αποθηκών βιταμίνης D του οργανισμού και υπόστρωμα σύνθεσης της καλσιτριόλης, στην εμφάνιση ΔΥΠΘ, θα πρέπει να επισημανθεί ότι στη ΧΝΝ κύριο ρόλο στην παθογένεση του ΔΥΠΘ έχει η δραστική μορφή της βιταμίνης D -η καλσιτριόλη. Η ανεπάρκεια 25(OH)D είναι ένα αίτιο μείωσης των επιπέδων της 1,25(OH)₂D στη ΧΝΝ όμως σε άτομα με μειωμένη σπειραματική διήθηση η μείωση του αριθμού των λειτουργικών νεφρώνων με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή καλσιτριόλης και κατακράτηση φωσφόρου και η αναστολή της 1α-υδροξυλάσης από τον FGF-23 παίζουν τον κυρίαρχο ρόλο. Η αύξηση των επιπέδων του FGF-23 είναι γνωστό ότι συμβαίνει ακόμη και από επίπεδα σπειραματικής διήθησης >60ml/min/1.73m² πιο πρώιμα από κάθε άλλο δείκτη οστικού μεταβολισμού. Η αναστολή της σύνθεσης καλσιτριόλης αλλά και η αυξημένη αποβολή φωσφόρου από τα ούρα οδηγούν στην ρύθμιση των επιπέδων φωσφόρου και ασβεστίου με τίμημα την μείωση της 1,25(OH)₂D και την αύξηση της παραθορμόνης (ΡΤΗ). Η ύπαρξη ικανών επιπέδων 25(OH)D δεν αποτελεί επομένως ικανή συνθήκη αποφυγής της ανάπτυξης ΔΥΠΘ.

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την εμφάνιση ΔΥΠΘ σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο. Παρόμοια με την παρούσα εργασία, πρόσφατη μελέτη στην Πορτογαλία κατέγραψε χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο, αλλά καμία συσχέτιση με τα επίπεδα PTH.[193] Άλλοι ερευνητές παρατήρησαν υψηλότερα επίπεδα PTH μόνο σε ηλικιωμένους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο.[167] Η παρούσα μελέτη σε σχέση με τις προαναφερθείσες, **διαχώρισε σαφώς τους ασθενείς με ΧΝΝ καθώς η τελευταία αναμφισβήτητα επηρεάζει την εμφάνιση ΔΥΠΘ και ενδεχομένως θα μπορούσε να ευθύνεται για την ανακολουθία των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών.**

IV.12.Συμπεράσματα

- Τα επίπεδα της 25(OH)D ορού σε άτομα που πάσχουν από ΧΝΝ όπως αυτή ορίζεται από επίπεδα $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ είναι σημαντικά χαμηλότερα και το ποσοστό ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D υψηλότερο, όταν συνυπάρχει Μεταβολικό Σύνδρομο. Αντίθετα δεν διαφέρουν τα επίπεδα 1,25(OH)₂D-PTH.
- Τα επίπεδα της 25(OH)D ορού σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο δεν μειώνονται περαιτέρω από την παρουσία ΧΝΝ. Αντίθετα η παρουσία ΧΝΝ επηρεάζει καθοριστικά την 1,25(OH)₂D και την PTH οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων της πρώτης και αύξηση αυτών της δεύτερης. Επιπρόσθετα η συνύπαρξη ΧΝΝ σε άτομα με μεταβολικό Σύνδρομο συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα ΔΥΠΘ.
- Η 25(OH)D ορού εμφάνιζε συσχέτιση με την **περίμετρο μέσης αλλά όχι με τις υπόλοιπες παραμέτρους του Μεταβολικού Συνδρόμου**. Πιθανότερο είναι ότι η παρουσία παχυσαρκίας και όχι του συνδρόμου να ευθύνεται για τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D.

IV.13. Γενικά Συμπεράσματα

- Η παρουσία α) αυξημένου σωματικού βάρους, παχυσαρκίας και β) Μεταβολικού Συνδρόμου **επηρεάζουν αρνητικά τα επίπεδα 25(OH)D του ορού, που αποτελεί τον κύριο δείκτη των αποθηκών βιταμίνης D του οργανισμού.** Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι παραπάνω καταστάσεις σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό ανεξαρτήτως του επιπέδου σπειραματικής διήθησης.
- Αν και θα περίμενε κανείς τα μειωμένα επίπεδα 25(OH)D ορού να συνοδεύονται από χαμηλότερα επίπεδα 1,25(OH)₂D (της οποίας αποτελεί το υπόστρωμα σύνθεσης) καθώς και αυξημένα επίπεδα PTH και συχνότητα ΔΥΠΘ, **αυτό δεν συνέβαινε ούτε στα υπέρβαρα /παχύσαρκα άτομα ούτε και σε αυτά με Μεταβολικό Σύνδρομο όταν δεν συνυπήρχε μειωμένη eGFR.** Το γεγονός αυτό εγείρει ερωτήματα για το κατά πόσον τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D συνιστούν πραγματική έλλειψη βιταμίνης D αλλά και για το κατά πόσον το όριο επάρκειας των 30ng/ml που έχει επικρατήσει είναι υψηλό και θα πρέπει να επανεξεταστεί. Η παρατήρηση αυτή δείχνει επίσης πως η ΧΝΝ ασκεί ισχυρότερη επίδραση στα επίπεδα της 1,25(OH)₂D του ορού και της PTH σε σχέση με την επίδραση που ασκεί στα επίπεδα της 25(OH)D. Η παρουσία μειωμένης eGFR οδηγούσε σε χαμηλότερα επίπεδα της ενεργού μορφής της βιταμίνης D, σε υψηλά επίπεδα PTH και σε αυξημένη συχνότητα ΔΥΠΘ ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας ή Μεταβολικού Συνδρόμου αλλά και των επιπέδων της 25(OH)D ορού. Ο ρόλος άλλων παραγόντων όπως η μείωση των λειτουργικών νεφρώνων και η αύξηση του FGF-23 με τελικό αποτέλεσμα την μείωση ή αναστολή της 1^α-υδροξυλάσης και επομένως της μειωμένης σύνθεσης 1,25(OH)₂D, φαίνεται να είναι ισχυρότερος από τα τυχόν μειωμένα επίπεδα της 25(OH)D..
- Το θήλυ φύλο και η παρουσία ΣΔ σχετιζόταν με χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D ορού ωστόσο τουλάχιστον στον υπό μελέτη πληθυσμό τα άτομα αυτά είχαν επιπλέον και αυξημένο BMI που θα μπορούσε να ευθύνεται για το εύρημα αυτό.

IV.14α. Περίληψη

Εισαγωγή. Η συχνότητα της παχυσαρκίας και του Μεταβολικού Συνδρόμου έχουν λάβει επιδημικές διαστάσεις και συνιστά μείζον πρόβλημα της Δημόσιας Υγείας. Ανάμεσα στις πολλές επιπτώσεις της στον ανθρώπινο οργανισμό είναι και αυτές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού και κυρίως την βιταμίνη D και την παραθορμόνη (PTH). Από την άλλη πλευρά, οι διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων (CKD-MBD) συνιστούν εξαιρετικά συχνή αν όχι αναπόφευκτη επιπλοκή της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (XNN). Η ανάπτυξη Δευτεροπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού αποτελεί την κυριότερη των διαταραχών αυτών -με την βιταμίνη D να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του.

Σκοπός. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένο σωματικό λίπος (όπως η παχυσαρκία και το Μεταβολικό Σύνδρομο) στα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D [25(OH)D και 1,25(OH)₂D] και της PTH. Η παρούσα μελέτη συνεκτίμησε και αξιολόγησε την επίδραση της XNN στους ίδιους παράγοντες.

Μέθοδοι. Η μελέτη χωρίζεται σε 2 ενότητες. Στην 1^η ενότητα μελετήθηκαν 104 άτομα με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI>25kg/m²) που με βάση τις οδηγίες του ΠΟΥ θεωρείται το όριο για να θεωρηθεί κάποιος υπέρβαρος. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με το επίπεδο εκτιμώμενης σπειραματικής διήθησης (eGFR-MDRD ml/min/1.73m²): G1 ≥ 60 (n = 53), G2 30–59 (n = 35) και G3 15–29 (n = 16). Πενήντα άτομα με BMI>25kg/m² και ανάλογα επίπεδα eGFR αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου: G1-nw (n = 23), G2-nw (n = 18) και G3-nw (n = 9). Στη 2^η ενότητα εξετάστηκε η επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου στους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Μελετήθηκαν συνολικά 139 άτομα που χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι Μεταβολικού Συνδρόμου και XNN. Η XNN ορίστηκε ως μείωση της eGFR κάτω από 60 ml/min/1.73m² με βάση τον ορισμό της ομάδας εργασίας KDIGO, ενώ για τη διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του NCEP ATP III. Οι ομάδες διαμορφώθηκαν ως εξής:

1. Μεταβολικό σύνδρομο και ΧΝΝ (eGFR < 60 ml/min/1.73m²), n=56,
2. Μεταβολικό σύνδρομο χωρίς ΧΝΝ (eGFR > 60 ml/min/1.73m²), n=56 και
3. ΧΝΝ (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) απουσία μεταβολικού συνδρόμου, n=27.

Αποτελέσματα. Ενότητα 1. Η μέση τιμή 25(OH)D ορού των ατόμων με BMI>25kg/m² ήταν 19.9±6.4ng/ml και διέφερε σημαντικά από αυτή των ατόμων φυσιολογικού βάρους (24.9±6.3ng/ml, p<0.001). Οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι συμμετέχοντες είχαν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D ορού σε σχέση με τα άτομα με BMI<25kg/m² ανεξαρτήτως επιπέδου πειραματικής διήθησης. Αντίθετα τα επίπεδα της ενεργού μορφής της 1,25(OH)₂D ήταν συγκριτικά παρόμοια μεταξύ υπέρβαρων/παχύσαρκων και ατόμων κανονικού βάρους τόσο στο σύνολο [48.4 (34.2, 60.9)pg/ml έναντι 46.3 (38.7, 60.9)pg/ml, p=0.890] όσο και σε όλες τις επιμέρους υποομάδες και το ίδιο παρατηρήθηκε και με την PTH. Η παρουσία αυξημένου σωματικού βάρους δεν διαφοροποιούσε τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό του αίματος. Σε όλες τις ομάδες G1-G3, η μέση συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό ήταν μικρότερη από τα θεωρούμενα ως ιδανικά επίπεδα (30ng/ml): 97 από τα 104 άτομα (93%) είχαν επίπεδα κατώτερα της παραπάνω τιμής. Αν και στην ομάδα ελέγχου η έλλειψη 25(OH)D ήταν σημαντικά μικρότερη τόσο στο σύνολο (74%, p<0.001) όσο και στις επιμέρους ομάδες, μόνο 1 στους 4 είχε επαρκή επίπεδα. Όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 είχαν ανεπαρκή επίπεδα 25(OH)D ορού ανεξάρτητα από τα επίπεδα του BMI. Ο BMI, το θήλυ φύλο και ο μειωμένος eGFR σχετιζόταν ανεξάρτητα με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D. Ο μειωμένος eGFR και τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου ορού συνοδευόταν από αύξηση της PTH και μείωση της 1,25(OH)₂D. Σε σύγκριση με τα υπέρβαρα/παχύσαρκα αλλά με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας (NFG) άτομα, οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) βρέθηκε πως είχαν χαμηλότερη 25(OH)D ορού (17.8±5.6 έναντι 21.0±6.5 ng/ml, p=0.035), και 1,25(OH)₂D [40.9 (31.4, 56.0) έναντι 53.8 (43.3, 67.9) pg/ml, p=0.031] και υψηλότερα επίπεδα PTH [82.0 (55.3, 127.0) έναντι 55.79 (48.0, 97.0) pg/ml, p=0.041]. Επιπρόσθετα, βρέθηκε πως μόνο ένας εκ των 28 πασχόντων από ΣΔ είχε επαρκή επίπεδα 25(OH)D ορού (4%).

Ενότητα 2. Σε ασθενείς με ΧΝΝ η παρουσία του Μεταβολικού Συνδρόμου συνοδευόταν από χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)D στο αίμα. Τα άτομα με ΧΝΝ και επιπρόσθετα Μεταβολικό Σύνδρομο είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D ορού (17.9 ±6.4

ng/ml έναντι 24.1 ± 7.7 ng /ml $p < 0.001$) και αυξημένη συχνότητα ανεπάρκειας 25(OH)D (96.4% έναντι 70.4% , $p = 0.001$) σε σύγκριση με αυτούς που έπασχαν από ΧΝΝ μόνο. Οι διαφοροποιήσεις ως προς τα επίπεδα της 25(OH)D ορού δεν συνοδεύονταν -όπως θα αναμενόταν- από ανάλογη μείωση της 1,25(OH)₂D ούτε από αύξηση της PTH ορού ή των περιπτώσεων ΔΥΠΘ. Από τις παραμέτρους του Μεταβολικού Συνδρόμου, μόνο η περίμετρος μέσης εμφάνισε συσχέτιση με τα επίπεδα της 25(OH)D ορού ($p = 0.014$). Στον πληθυσμό των ατόμων που έπασχαν από Μεταβολικό Σύνδρομο δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφοροποίηση της 25(OH)D ορού σε ασθενείς με επιπρόσθετα ΧΝΝ ($eGFR < 60$ ml/min/1.73m²). Αντίθετα οι ασθενείς που επιπρόσθετα του Μεταβολικού Συνδρόμου είχαν και μειωμένη σπειραματική διήθηση, βρέθηκε ότι είχαν επίπεδα 1,25(OH)₂D σημαντικά μειωμένα έναντι αυτών με Μεταβολικό Σύνδρομο και $eGFR > 60$ ml/min/1.73m² (39.2 ± 16.1 pg/ml έναντι 56.7 ± 17.7 pg/ml, $p < 0.001$). και πολύ υψηλότερη διάμεση τιμή PTH [92.1 ($54.7, 132.9$) pg/ml έναντι 51.6 ($34.9, 80.1$) pg/ml, $p < 0.001$]. Σημαντικά αυξημένο ήταν και το ποσοστό ατόμων με τιμή παραθορμόνης ανώτερη των τιμών αναφοράς στην ομάδα αυτή 64.3% (ή 36 εκ των 56 ατόμων) έναντι 30.4% (17/56 ατόμων).

Συμπεράσματα. Τα επίπεδα 25(OH)D ορού (που είναι ο κύριος δείκτης των αποθηκών βιταμίνης D του οργανισμού) είναι χαμηλότερα σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα αλλά και σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο ανεξάρτητα από τα επίπεδα σπειραματικής διήθησης. Ωστόσο στην περίπτωση του Μεταβολικού Συνδρόμου, η απουσία συσχέτισης με τις επιμέρους παραμέτρους του συνδρόμου πλην της περιμέτρου μέσης δείχνουν ότι πιθανότερο η παχυσαρκία είναι η παράμετρος του Μεταβολικού Συνδρόμου που ευθύνεται για τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D ορού.

Καθοριστικός παράγοντας για την ύπαρξη μειωμένης μέση τιμή 1,25(OH)₂D ορού, αυξημένης διάμεσης τιμής PTH και συχνότητας ΔΥΠΘ, τόσο σε υπέρβαρα/παχύσαρκα όσο και σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο είναι ο μειωμένος $eGFR$. Το γεγονός αυτό εγείρει ερωτήματα για το κατά πόσον τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D ορού συνιστούν πραγματική έλλειψη βιταμίνης D, αλλά και για το κατά πόσον το όριο επάρκειας των 30ng/ml που έχει επικρατήσει επιστημονικά μέχρι σήμερα, είναι υψηλό και θα πρέπει να επανεξεταστεί.

Η ΧΝΝ επηρεάζει τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ορού και της PTH ορού ισχυρότερα από αυτά της $25(\text{OH})\text{D}$, ενδεικτικό του ότι στην παθογένεση του ΔΥΠΘ της ΧΝΝ ο ρόλος άλλων παραγόντων (όπως η υπερφωσφαταιμία, η μείωση σύνθεσης καλσιτριόλης λόγω του μειωμένου αριθμού λειτουργικών νεφρώνων και αύξησης του FGF-23, η μείωση του αριθμού των VDR και η αντίσταση του σκελετού στις δράσεις της PTH) είναι καθοριστικότερος από τα τυχόν μειωμένα επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}$ ορού.

IV.14ß. Summary

Background. The incidence of obesity and Metabolic Syndrome has reached epidemic proportions and is a significant public health problem. Among its many effects on the human body are those on bone metabolism markers, notably vitamin D and parathyroid hormone (PTH). On the other hand, bone and mineral metabolism disorders are prevalent if not unavoidable complication in the course of CKD. The development of secondary hyperparathyroidism is the leading of these disorders with vitamin D playing a pivotal role in its pathophysiology.

Purpose. The study aimed to investigate the effect of conditions associated with increased body fat such as obesity and metabolic syndrome on bone metabolism markers and primarily on the levels of vitamin D metabolites [25(OH)D and 1.25(OH)2D] and PTH. In the present study, we have evaluated the effect on the same factors of chronic kidney disease (CKD).

Methods. The study consists of two parts. In part one, 104 individuals with a high body mass index ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) were studied, which, according to WHO guidelines, regarded as the threshold to be considered overweight. Participants were divided into 3 groups according to the level of estimated glomerular filtration rate (eGFR-MDRD ml / min / 1.73 m^2): G1 ≥ 60 (n = 53), G2 30–59 (n = 35) and G3 15–29 (n = 16). Fifty individuals with $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ and corresponding eGFR levels were the control group: G1-nw (n = 23), G2-nw (n = 18) and G3-nw (n = 9). In part two, we explored the effect of metabolic syndrome on bone metabolism indices. Firstly, we studied the effect of metabolic syndrome on bone metabolism markers in 83 adult patients with CKD defined as a decrease in eGFR below 60 ml / min / 1.73 m^2 . Patients were divided into 2 groups according to the presence (n = 56) or not (n = 27) of metabolic syndrome. Secondly, we examined the effect of CKD on bone metabolism markers in 112 adult subjects with metabolic syndrome separated in two groups of 56 individuals each depending on the presence of eGFR $< 60 \text{ ml/min / } 1.73 \text{ m}^2$.

Results. Part 1. The mean serum 25(OH)D value of subjects with $\text{BMI} > 25 \text{ kg / m}^2$ was $19.9 \pm 6.4 \text{ ng / ml}$ and was significantly different from that of normal subjects ($24.9 \pm 6.3 \text{ ng / ml}$, $p < 0.001$). Overweight/obese participants had lower serum 25(OH)D levels than subjects with $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ at all glomerular filtration levels. In contrast, levels of the active form

of $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ were comparably similar between overweight / obese in both total [48.4 (34.2, 60.9) pg / ml versus 46.3 (38.7, 60.9) pg / ml, as in all subgroups and the same was observed with parathyroid hormone. The presence of increased body weight did not differentiate calcium and phosphorus levels. In all G1-G3 groups, the mean serum 25(OH)D concentration was below the recommended levels (30ng/ml): 97 of the 104 subjects (93%) had levels below the above value. Although in the control group the deficiency of 25(OH)D was significantly less in both the total (74%, $p < 0.001$) and the subgroups, only 1 out of 4 had sufficient levels. All patients with stage 4 CKD had insufficient levels of 25(OH)D irrespective of BMI. Increased BMI, female sex and reduced eGFR were independently associated with low 25(OH)D levels. Decreased eGFR and elevated serum phosphorus levels had a positive effect on PTH and a negative on $1.25(\text{OH})_2\text{D}$. Compared to overweight / obese but normal fasting glucose (NFG) subjects, patients with diabetes had lower 25(OH)D (17.8 ± 5.6 versus 21.0 ± 6.5 ng/ml, $p = 0.035$), and $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ [40.9 (31.4, 56.0) vs. 53.8 (43.3, 67.9) pg / ml, $p = 0.031$] and higher levels of parathyroid hormone [82.0 (55.3, 127.0) vs. 55.79 (48.0, 97.0) pg/ml, $p = 0.041$]. Besides, only one of the 28 patients with diabetes had adequate levels of 25(OH)D (4%).

Part 2. In patients with CKD, the presence of metabolic syndrome is accompanied by lower 25(OH)D levels in the blood. People with CKD and additional metabolic syndrome had significantly lower levels of 25(OH)D (17.9 ± 6.4 ng/ml versus 24.1 ± 7.7 ng/ml $p < 0.001$) and an increased likelihood of inadequate $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng} / \text{ml}$ (96.4% vs. 70.4%, $p = 0.001$). Differences in 25(OH)D levels were not as expected from a corresponding decrease in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nor in an increase in PTH or cases of secondary hyperparathyroidism (SHPT). However, only the waist circumference of the components of the metabolic syndrome was correlated with 25(OH)D levels ($p = 0.014$). No significant differentiation of 25(OH)D in patients with $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min} / 1.73\text{m}^2$ was observed in the population with metabolic syndrome. In contrast, patients with metabolic syndrome in addition to decreased glomerular filtration had a mean decrease of $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ compared with those with metabolic syndrome and $\text{eGFR} > 60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$ (39.2 ± 16.1 pg/ml versus 56.7 ± 17.7 pg/ml, $p < 0.001$). and much higher median PTH value [92.1 (54.7, 132.9) pg / ml versus 51.6 (34.9, 80.1) pg / ml, $p < 0.001$]. Significantly increased was also the percentage of individuals with parathormone values above this group's 64.3% (or 36 of 56) versus 30.4% (17/56).

Conclusions. Levels of 25(OH)D, the main index of vitamin D body stores are lower in people with elevated body mass index and people with metabolic syndrome irrespectively of eGFR. However, in the case of the metabolic syndrome, the absence of correlation with components other than the waist circumference indicates it is more likely the presence of obesity rather than the syndrome itself is responsible for the low 25(OH)D levels.

Low eGFR and not obesity or the presence of metabolic syndrome is the primary determinant for 1,25(OH)₂D and PTH levels as well as for the incidence of SHPT. This observation raises questions as to whether low 25(OH)D levels are a real vitamin D deficiency but also whether the 30ng / ml level of adequacy is high and should be re-examined.

CKD affects 1,25(OH)₂D and PTH levels strongly than 25(OH)D indicating that in the pathogenesis of SHPT of CKD the role of other factors such hyperphosphatemia and increased FGF-23 thus the reduced synthesis of 1,25(OH)₂D, is stronger than any reduced levels of 25(OH)D

IV.15. Βιβλιογραφία

1. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St Peter W *et al*: **'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States.** *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2012, **59**(1 Suppl 1):A7, e1-420.
2. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Volzke H, Arnlov J, Kastarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B *et al*: **CKD Prevalence Varies across the European General Population.** *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016, **27**(7):2135-2147.
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD: **Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis.** *PloS one* 2016, **11**(7):e0158765.
4. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW: **Chronic kidney disease: global dimension and perspectives.** *Lancet* 2013, **382**(9888):260-272.
5. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M: **Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline.** *Annals of internal medicine* 2013, **158**(11):825-830.
6. KDIGO: **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.** *Kidney international* 2012, **3**(1).
7. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G *et al*: **Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** *Kidney international* 2006, **69**(11):1945-1953.
8. Reiss E, Canterbury JM, Kanter A: **Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency.** *Archives of internal medicine* 1969, **124**(4):417-422.
9. Arnaud CD: **Hyperparathyroidism and renal failure.** *Kidney international* 1973, **4**(2):89-95.
10. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M: **Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options.** *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2011, **6**(4):913-921.
11. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: **Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease.** *Kidney international* 2007, **71**(1):31-38.

12. Slatopolsky E, Bricker NS: **The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease.** *Kidney international* 1973, **4**(2):141-145.
13. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E: **FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD.** *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012, **27**(5):1715-1720.
14. Palioian NJ, Giachelli CM: **A current understanding of vascular calcification in CKD.** *American journal of physiology Renal physiology* 2014, **307**(8):F891-900.
15. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Colterone G, Juppner H, Wolf M: **Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease.** *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2005, **16**(7):2205-2215.
16. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE: **An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3.** *Cell* 1999, **96**(4):507-515.
17. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ: **Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study.** *American journal of nephrology* 2004, **24**(5):503-510.
18. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E: **1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats.** *Kidney international* 1996, **50**(1):34-39.
19. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y: **Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients.** *The Journal of clinical investigation* 1993, **92**(3):1436-1443.
20. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F: **Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)2D.** *Kidney international* 1985, **27**(3):565-573.
21. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: **Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients.** *The Journal of clinical investigation* 1984, **74**(6):2136-2143.
22. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D: **The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism.** *American journal of physiology Renal physiology* 2005, **288**(2):F253-264.
23. Silver J, Levi R: **Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism.** *Clinical nephrology* 2005, **63**(2):119-126.
24. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drueke TB: **Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism.** *Kidney international* 1997, **51**(1):328-336.

25. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, Dinur M, Martin D, Naveh-Many T, Silver J: **Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1.** *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2006, **17**(1):107-112.
26. Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, Aguilera-Tejero E, Martin D, Rodriguez M: **The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands.** *American journal of physiology Renal physiology* 2007, **292**(5):F1390-1395.
27. Liu S, Quarles LD: **How fibroblast growth factor 23 works.** *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2007, **18**(6):1637-1647.
28. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J *et al*: **Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease.** *Kidney international* 2011, **79**(12):1370-1378.
29. Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, Ponte B, Ehret G, Guessous I, Leichtle AB, Paccaud F, Mohaupt M, Fiedler GM *et al*: **Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function.** *Kidney international* 2016, **90**(3):648-657.
30. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J: **The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats.** *The Journal of clinical investigation* 2007, **117**(12):4003-4008.
31. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutierrez OM, Steigerwalt S, He J *et al*: **Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease.** *Jama* 2011, **305**(23):2432-2439.
32. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: **Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy.** *Kidney international* 1991, **40**(6):1063-1068.
33. DeFronzo RA, Ferrannini E: **Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.** *Diabetes care* 1991, **14**(3):173-194.
34. Reaven GM: **Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition.** *Annual review of medicine* 1993, **44**:121-131.
35. Lindsay RS, Howard BV: **Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome.** *Current diabetes reports* 2004, **4**(1):63-68.
36. Ervin RB: **Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006.** *National health statistics reports* 2009(13):1-7.

37. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A: **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)**. *Jama* 2001, **285**(19):2486-2497.
38. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC: **The metabolic syndrome--a new worldwide definition**. *Lancet* 2005, **366**(9491):1059-1062.
39. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr. *et al*: **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary**. *Critical pathways in cardiology* 2005, **4**(4):198-203.
40. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: **Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey**. *Jama* 2002, **287**(3):356-359.
41. Ford ES: **Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S**. *Diabetes care* 2005, **28**(11):2745-2749.
42. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB: **Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus**. *Circulation* 2005, **112**(20):3066-3072.
43. Source WHO: **Prevalence of overweight among adults, ages 18+, 1975–2016 (age standardized estimate): Both sexes, 2016**. *Global Health Observatory* 2017.
44. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R: **Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies**. *Lancet* 2009, **373**(9669):1083-1096.
45. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM: **Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies**. *Journal of the American College of Cardiology* 2007, **49**(4):403-414.
46. Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K: **The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice**. *International journal of obesity* 2008, **32** Suppl 2:S5-10.
47. Ramachandran S, Saraf S, Shetty C, Capps N, Bailey C: **Paradoxical decrease in HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 with simvastatin and atorvastatin in a patient with type 2 diabetes**. *Annals of clinical biochemistry* 2011, **48**(Pt 1):75-78.
48. Abbas A, Saraf S, Ramachandran S, Raju J, Ramachandran S: **Fibrates and estimated glomerular filtration rate: observations from an outpatient clinic setting and clinical implications**. *Postgraduate medical journal* 2012, **88**(1043):503-506.

49. Chertow GM, Hsu CY, Johansen KL: **The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease.** *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2006, **17**(6):1501-1502.
50. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D: **Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program.** *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2005, **46**(4):587-594.
51. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D: **Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population.** *Jama* 2004, **291**(7):844-850.
52. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS: **Body mass index and risk for end-stage renal disease.** *Annals of internal medicine* 2006, **144**(1):21-28.
53. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, Yilmaz S, Falk RJ, Jennette JC: **Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study.** *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2007, **2**(6):1207-1214.
54. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD: **Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic.** *Kidney international* 2001, **59**(4):1498-1509.
55. Eknayan G: **Obesity and chronic kidney disease.** *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2011, **31**(4):397-403.
56. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J: **The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults.** *Annals of internal medicine* 2004, **140**(3):167-174.
57. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: **Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study.** *Kidney international* 2000, **58**(1):293-301.
58. Peralta CA, Kurella M, Lo JC, Chertow GM: **The metabolic syndrome and chronic kidney disease.** *Current opinion in nephrology and hypertension* 2006, **15**(4):361-365.
59. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A: **Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives.** *Journal of hypertension* 2004, **22**(10):1991-1998.
60. Razzaque MS: **The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications.** *Kidney international* 2011, **79**(7):708-714.
61. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G: **25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians.** *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2009, **12**(4):417-427.
62. Rosen CJ: **Clinical practice. Vitamin D insufficiency.** *The New England journal of medicine* 2011, **364**(3):248-254.

63. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE: **Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(6):3215-3224.
64. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA, Jr.: **Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004.** *Archives of internal medicine* 2009, **169**(6):626-632.
65. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G: **Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake.** *Jama* 2005, **294**(18):2336-2341.
66. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ: **Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.** *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1997, **7**(5):439-443.
67. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Editors: A Catharine Ross CLT, Ann L Yaktine, and Heather B Del Valle.: **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D:** Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
68. Holick MF: **Vitamin D: a D-Lightful health perspective.** *Nutrition reviews* 2008, **66**(10 Suppl 2):S182-194.
69. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, Modlin RL, Adams JS: **Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease.** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2007, **103**(3-5):316-321.
70. Holick MF: **Vitamin D deficiency.** *The New England journal of medicine* 2007, **357**(3):266-281.
71. DeLuca HF: **Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.** *The American journal of clinical nutrition* 2004, **80**(6 Suppl):1689S-1696S.
72. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF: **Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1971, **68**(4):803-804.
73. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T: **Vitamin D and bone.** *Journal of cellular biochemistry* 2003, **88**(2):259-266.
74. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B: **Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y.** *The American journal of clinical nutrition* 2004, **80**(3):752-758.

75. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP: **1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system.** *The Journal of clinical investigation* 2002, **110**(2):229-238.
76. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM: **Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes.** *Annals of internal medicine* 2010, **152**(5):307-314.
77. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M: **25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Atherosclerosis* 2009, **205**(1):255-260.
78. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C: **Vitamin D and diabetes.** *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2010, **39**(2):419-446, table of contents.
79. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A: **Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system.** *The American journal of clinical nutrition* 2004, **80**(6 Suppl):1717S-1720S.
80. Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH: **Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development.** *Psychoneuroendocrinology* 2009, **34** Suppl 1:S247-257.
81. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R: **Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands.** *Endocrine reviews* 2005, **26**(5):662-687.
82. Holick MF: **Vitamin D: a d-lightful solution for health.** *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research* 2011, **59**(6):872-880.
83. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP: **Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials.** *Bmj* 2014, **348**:g2035.
84. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF: **Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003, **88**(1):157-161.
85. Mawer EB, Schaefer K, Lumb GA, Stanbury SW: **The metabolism of isotopically labelled vitamin D3 in man: the influence of the state of vitamin D nutrition.** *Clinical science* 1971, **40**(1):39-53.
86. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W: **Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: evidence for a storage site in the rat.** *The Journal of clinical investigation* 1971, **50**(3):679-687.
87. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R: **Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study.** *European journal of endocrinology* 2004, **151**(2):167-172.

88. Kamysheva E, Joakimsen RM, Jorde R: **Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway.** *The Journal of nutrition* 2003, **133**(1):102-106.
89. Walsh JS, Evans AL, Bowles S, Naylor KE, Jones KS, Schoenmakers I, Jacques RM, Eastell R: **Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health.** *The American journal of clinical nutrition* 2016, **103**(6):1465-1471.
90. Kull M, Kallikorm R, Lember M: **Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels.** *Internal medicine journal* 2009, **39**(4):256-258.
91. Harris SS, Dawson-Hughes B: **Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(8):3155-3157.
92. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J: **Age, vitamin D, and solar ultraviolet.** *Lancet* 1989, **2**(8671):1104-1105.
93. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B: **Vitamin D(3) in fat tissue.** *Endocrine* 2008, **33**(1):90-94.
94. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF: **Decreased bioavailability of vitamin D in obesity.** *The American journal of clinical nutrition* 2000, **72**(3):690-693.
95. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP: **Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity.** *Obesity* 2012, **20**(7):1444-1448.
96. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA: **Vitamin D3 distribution and status in the body.** *Journal of the American College of Nutrition* 2009, **28**(3):252-256.
97. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM: **The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women.** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2013, **136**:195-200.
98. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LA: **25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D(3) supplementation among obese adults.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, **98**(12):4845-4851.
99. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C: **Vitamin D signalling in adipose tissue.** *The British journal of nutrition* 2012, **108**(11):1915-1923.
100. Wamberg L, Cullberg KB, Rejnmark L, Richelsen B, Pedersen SB: **Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial.** *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2013, **45**(6):456-462.
101. Mai XM, Chen Y, Camargo CA, Jr., Langhammer A: **Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study.** *American journal of epidemiology* 2012, **175**(10):1029-1036.

102. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK *et al*: **Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts.** *PLoS medicine* 2013, **10**(2):e1001383.
103. Chandler PD, Wang L, Zhang X, Sesso HD, Moorthy MV, Obi O, Lewis J, Prince RL, Danik JS, Manson JE *et al*: **Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Nutrition reviews* 2015, **73**(9):577-593.
104. Himbert C, Ose J, Delphan M, Ulrich CM: **A systematic review of the interrelation between diet- and surgery-induced weight loss and vitamin D status.** *Nutrition research* 2017, **38**:13-26.
105. Switzer NJ, Marcil G, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Billington EO, Gill RS: **Long-term hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism outcomes of the Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review.** *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2017, **18**(5):560-566.
106. Shanbhogue VV, Stoving RK, Frederiksen KH, Hanson S, Brixen K, Gram J, Jorgensen NR, Hansen S: **Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: a two-year longitudinal study.** *European journal of endocrinology* 2017, **176**(6):685-693.
107. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D: **Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men.** *Diabetologia* 1997, **40**(3):344-347.
108. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF: **Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction.** *The American journal of clinical nutrition* 2004, **79**(5):820-825.
109. Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National H, Nutrition Examination S: **Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Diabetes care* 2004, **27**(12):2813-2818.
110. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S: **Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults.** *Diabetes care* 2005, **28**(5):1228-1230.
111. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH: **Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis.** *Maturitas* 2010, **65**(3):225-236.
112. Ju SY, Jeong HS, Kim DH: **Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(3):1053-1063.
113. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Ebeling PR, Daly RM: **Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab).** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012, **97**(6):1953-1961.

114. Kayaniyl S, Harris SB, Retnakaran R, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, Hanley AJ: **Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome.** *Clinical endocrinology* 2014, **80**(4):502-507.
115. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E: **Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity.** *Journal of endocrinological investigation* 2007, **30**(2):126-132.
116. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, Giaccari A: **25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity.** *Obesity* 2010, **18**(10):1906-1910.
117. Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, Defoort C, Blaak EE, Lopez-Miranda J, Kiec-Wilk B, Riserus U, Roche HM *et al*: **Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome.** *Diabetes care* 2010, **33**(4):923-925.
118. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ: **Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000.** *Diabetes* 2008, **57**(10):2619-2625.
119. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, Reunanen A: **Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes.** *Diabetes care* 2007, **30**(10):2569-2570.
120. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD: **Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels.** *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2008, **25**(3):320-325.
121. Jorde R, Figenschau Y: **Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels.** *European journal of nutrition* 2009, **48**(6):349-354.
122. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B: **The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults.** *Diabetes care* 2007, **30**(4):980-986.
123. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G: **High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile.** *Eur J Clin Nutr* 2010, **64**(12):1457-1464.
124. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW: **Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study.** *Circulation* 2012, **126**(3):270-277.
125. Savas Karatas ZH, Gonul Dinc, Ece Onur, Bilgin Ozmen: **Vitamin D Levels in Overweight/Obese Adults With and Without Metabolic Syndrome.** *Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013, **3**(3):47-56.

126. Rostand SG: **Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences.** *Hypertension* 1997, **30**(2 Pt 1):150-156.
127. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH: **Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism.** *Annals of internal medicine* 1986, **105**(5):649-654.
128. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M: **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.** *Endocrine reviews* 2008, **29**(6):726-776.
129. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D: **Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice.** *Kidney international* 2008, **74**(2):170-179.
130. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N: **25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds.** *Circulation* 2005, **111**(13):1666-1671.
131. Scragg R, Sowers M, Bell C: **Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *American journal of hypertension* 2007, **20**(7):713-719.
132. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Muller MJ, Scheidt-Nave C: **Vitamin D status and health correlates among German adults.** *Eur J Clin Nutr* 2008, **62**(9):1079-1089.
133. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C: **25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort.** *Diabetes* 2008, **57**(2):298-305.
134. Reis JP, von Muhlen D, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E: **Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults.** *Diabetes care* 2007, **30**(6):1549-1555.
135. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, van Dam RM: **Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women.** *Journal of internal medicine* 2007, **261**(6):558-565.
136. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD: **Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of hypertension* 2009, **27**(10):1948-1954.
137. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS: **Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood.** *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2015, **30**(5):920-928.
138. Walsh JS, Bowles S, Evans AL: **Vitamin D in obesity.** *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2017, **24**(6):389-394.

139. Diaz R E-HFG, Brown EM: **Regulation of parathyroid function.** In: **Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System**; 1999.
140. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT, Jr.: **Biosynthesis of parathyroid hormone.** *Recent progress in hormone research* 1976, **33**:249-308.
141. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP, Bindels RJ: **Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone.** *Kidney international* 2005, **68**(4):1708-1721.
142. Murer H, Lotscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J: **Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation.** *Kidney international* 1996, **49**(6):1769-1773.
143. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR: **Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(3):1525-1530.
144. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Horne AM, Gamble GD, Reid IR: **Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women.** *Bone* 2006, **38**(3):317-321.
145. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S: **Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects.** *The Journal of clinical investigation* 1985, **76**(1):370-373.
146. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, Marvdashti S: **Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA internal medicine* 2015, **175**(10):1612-1621.
147. Ostrowska Z, Zwirska-Korczala K, Buntner B, Pardela M, Drozd M: **Assessment of bone metabolism in obese women.** *Endocrine regulations* 1998, **32**(4):177-181.
148. Valina-Toth AL, Lai Z, Yoo W, Abou-Samra A, Gadegbeku CA, Flack JM: **Relationship of vitamin D and parathyroid hormone with obesity and body composition in African Americans.** *Clinical endocrinology* 2010, **72**(5):595-603.
149. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P: **Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(7):4119-4123.
150. Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, Hellman P: **Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in obesity.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(8):3973-3981.
151. McCarty MF, Thomas CA: **PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight.** *Medical hypotheses* 2003, **61**(5-6):535-542.
152. Chang E, Donkin SS, Teegarden D: **Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes.** *Molecular and cellular endocrinology* 2009, **307**(1-2):77-82.

153. Pitroda AP, Harris SS, Dawson-Hughes B: **The association of adiposity with parathyroid hormone in healthy older adults.** *Endocrine* 2009, **36**(2):218-223.
154. Hehrmann R, Nordmeyer JP, Mohr H, Hesch RD: **Human parathyroid hormone: antibody characterization.** *Journal of immunoassay* 1980, **1**(2):151-174.
155. Lind L, Lithell H, Hvarfner A, Pollare T, Ljunghall S: **On the relationships between mineral metabolism, obesity and fat distribution.** *European journal of clinical investigation* 1993, **23**(5):307-310.
156. Nagasaka S, Murakami T, Uchikawa T, Ishikawa SE, Saito T: **Effect of glycemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone level in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.** *Endocrine journal* 1995, **42**(3):377-383.
157. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W: **Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss.** *European journal of endocrinology* 2007, **157**(2):225-232.
158. Andersen T, McNair P, Hyldstrup L, Fogh-Andersen N, Nielsen TT, Astrup A, Transbol I: **Secondary hyperparathyroidism of morbid obesity regresses during weight reduction.** *Metabolism: clinical and experimental* 1988, **37**(5):425-428.
159. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, Hinders S: **Calcium intake and body weight.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000, **85**(12):4635-4638.
160. Ljunghall S, Lind L, Lithell H, Skarfors E, Selinus I, Sorensen OH, Wide L: **Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance--a prospective randomized double-blind study.** *Acta medica Scandinavica* 1987, **222**(4):361-367.
161. Stein EM, Strain G, Sinha N, Ortiz D, Pomp A, Dakin G, McMahon DJ, Bockman R, Silverberg SJ: **Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study.** *Clinical endocrinology* 2009, **71**(2):176-183.
162. Fish E, Beverstein G, Olson D, Reinhardt S, Garren M, Gould J: **Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients.** *The Journal of surgical research* 2010, **164**(2):198-202.
163. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodriguez-Espinosa J, Perez A: **Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery.** *Obesity surgery* 2005, **15**(3):330-335.
164. Moreiro J, Ruiz O, Perez G, Salinas R, Urgeles JR, Riesco M, Garcia-Sanz M: **Parathyroid hormone and bone marker levels in patients with morbid obesity before and after biliopancreatic diversion.** *Obesity surgery* 2007, **17**(3):348-354.
165. Hjelmessaeth J, Hofso D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, Roislien J, Bollerslev J: **Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study.** *Cardiovascular diabetology* 2009, **8**:7.

166. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Heymans MW, Lips P, van Schoor NM: **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study.** *Clinical endocrinology* 2011, **75**(5):608-613.
167. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, 3rd: **Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults.** *European journal of endocrinology* 2008, **159**(1):41-48.
168. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine S: **Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(7):1911-1930.
169. Papapetrou PD, Triantafyllopoulou M, Korakovouni A: **Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly.** *Journal of endocrinological investigation* 2008, **31**(9):784-787.
170. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, Krassas GE: **Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(9):4251-4257.
171. Katrinaki M, Kampa M, Margioris A, Castanas E, Malliaraki N: **Vitamin D levels in a large Mediterranean cohort: reconsidering normal cut-off values.** *Hormones* 2016, **15**(2):205-223.
172. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, Hess DT, Apovian CM, Holick MF: **Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass.** *Obesity* 2011, **19**(11):2228-2234.
173. Guasch A, Bullo M, Rabassa A, Bonada A, Del Castillo D, Sabench F, Salas-Salvado J: **Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study.** *Cardiovascular diabetology* 2012, **11**:149.
174. Shah I, Petroczi A, Naughton DP: **Method for simultaneous analysis of eight analogues of vitamin D using liquid chromatography tandem mass spectrometry.** *Chemistry Central journal* 2012, **6**(1):112.
175. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, Hoshiarrad A, Gohari M: **A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D(3) supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women.** *Nutrition journal* 2012, **11**:78.
176. Barreto Silva MI, Cavalieri VV, Lemos CC, Klein MR, Bregman R: **Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city.** *Nutrition* 2017, **33**:240-247.

177. Ngai M, Lin V, Wong HC, Vathsala A, How P: **Vitamin D status and its association with mineral and bone disorder in a multi-ethnic chronic kidney disease population.** *Clinical nephrology* 2014, **82**(4):231-239.
178. Guessous I, McClellan W, Kleinbaum D, Vaccarino V, Zoller O, Theler JM, Paccaud F, Burnier M, Bochud M, Swiss Survey on Salt G: **Comparisons of serum vitamin D levels, status, and determinants in populations with and without chronic kidney disease not requiring renal dialysis: a 24-hour urine collection population-based study.** *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014, **24**(5):303-312.
179. Kim SM, Choi HJ, Lee JP, Kim DK, Oh YK, Kim YS, Lim CS: **Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease.** *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014, **24**(1):20-25.
180. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R: **Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD.** *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2012, **60**(1):139-156.
181. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G *et al*: **The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(1):53-58.
182. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ: **Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD.** *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2007, **50**(1):59-68.
183. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM: **Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease.** *American journal of nephrology* 2007, **27**(1):36-43.
184. Sergeev IN: **1,25-Dihydroxyvitamin D3 and type 2 diabetes: Ca²⁺-dependent molecular mechanisms and the role of vitamin D status.** *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2016, **26**(1):61-65.
185. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, Reid IR: **The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency.** *The American journal of clinical nutrition* 2007, **86**(4):959-964.
186. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**(7):412-419.
187. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X: **Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals.** *Diabetes care* 2009, **32**(7):1278-1283.

188. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ: **The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL.** *Journal of lipid research* 2009, **50** Suppl:S195-200.
189. Kong J, Li YC: **Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells.** *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2006, **290**(5):E916-924.
190. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J: **Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure.** *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2004, **89-90**(1-5):387-392.
191. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS: **Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase.** *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2008, **294**(2):E345-351.
192. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM: **Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity.** *Nutrition* 2008, **24**(3):279-285.
193. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimaraes JT, Santos AC: **Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study.** *BMC endocrine disorders* 2017, **17**(1):71.
194. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C: **Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001, **86**(4):1633-1637.
195. Scragg R, Wishart J, Stewart A, Ofanoa M, Kerse N, Dyllal L, Lawes CM: **No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors.** *Journal of hypertension* 2011, **29**(9):1749-1756.

