



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΕΡΙΚΗΣ ΦΟΙΤΗΣΗΣ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΑΣΚΗΣΗ»

Τίτλος Εργασίας: Βιταμίνη D και καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

Όνομα φοιτητή: Τζάρτζαλου Ανδρονίκη

Αθήνα, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΜΕΡΙΚΗΣ ΦΟΙΤΗΣΗΣ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ -ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΑΣΚΗΣΗ»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παναγιωτάκος Δημοσθένης (Επιβλέπων)

Καθηγητής, Τμήμα Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Καθηγητής, Τμήμα Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κωνσταντίνος Η. Τσίγκος

Καθηγητής Διατροφής και Μεταβολισμού

Η Ανδρονίκη Τζάρτζαλου

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Αφιερωμένη στους γονείς μου Γρηγόρη και Χρυσάνθη και στην αδερφή μου, Κασσάνδρα

“In all my many years of practice of medicine, I’ve never seen one vitamin, even vitamin C, have such profound effects on human health.”

**Dr. Soram Khalsa,
Board-certified internist and medical director
for the East-West Medical Research Institute**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

«Ουδείς αχαριστότερος του ευεργετηθέντος»

Καλλίμαχος, 310-240 π.Χ.,

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας, θα ήθελα ,αρχικά, να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Δημοσθένη Παναγιωτάκο που με στήριξε όλο αυτό το διάστημα , για την υπομονή του και που μου δόθηκε η ευκαιρία να μάθω τόσα πολλά από μια εξέχουσα προσωπικότητα σαν τη δικιά του που πάνω από όλα όμως είναι πολύ προσιτός, θέλει να μεταδίδει τις γνώσεις του και το κάνει με απόλυτη επιτυχία, στοιχεία που έχει ένας αληθινός «Δάσκαλος». Επίσης, τον πατέρα μου, που αποτελεί πηγή έμπνευσης και μου δίνει τα κίνητρα να εξελίσσομαι σε όλη μου τη ζωή, την αδερφή μου για την αδιάκοπη εμπύχωση που μου προσέφερε όλο αυτό το διάστημα και τη μητέρα μου, που στέκεται πάντα στο πλευρό μου πολύ στοργικά και μου δίνει δύναμη. Επιπλέον, τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής Κ. Πολυχρονόπουλο Ευάγγελο και Κ. Τσίγκο Κωνσταντίνο , για τις στοχευμένες τους παρατηρήσεις και υποδείξεις. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω, τον φίλο μου Ερρίκο, για την πολύτιμη βοήθεια του , τον Δημήτρη για την υπομονή που έδειξε όλο αυτό το διάστημα και τον συνεργάτη και φίλο , Άγγελο Καλό , Καρδιολόγο , για τις ανεκτίμητες συμβουλές και την υποστήριξη του.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
A.ΜΕΡΟΣ :ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....	13
1 ΕΙΔΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ.....	13
2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ.....	14
3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	16
3.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών παθήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο.....	16
3.2 Επιδημιολογία Καρδιαγγειακών παθήσεων στην Ελλάδα.....	17
4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	17
B.ΜΕΡΟΣ:ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	18
1. ΒΙΤΑΜΙΝΗ D.....	18
1.1 Βιοσύνθεση κι επάρκεια της βιταμίνης D.....	19
1.2 Πηγές Βιταμίνης D.....	20
1.3 Δράσεις της 1,25(OH)D.....	22
1.4 Επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης D.....	23
2. Παράγοντες βιταμίνης D και καρδιαγγειακού κινδύνου.....	23
2.1 Αρτηριακή Υπέρταση.....	23
2.2 Παχυσαρκία.....	25
2.3. Μεταβολισμός της γλυκόζης και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	25
2.4 Λιπίδια.....	27

2.5 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία / Αθηροσκλήρωση.....	27
3. Μελέτες για βιταμίνη D και καρδιαγγειακό κίνδυνο.....	28
4. Συμπληρώματα βιταμίνης D και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	29
5.Σκοπός.....	31
6. Μεθοδολογία.....	31
7. Αποτελέσματα.....	33
8.Συζήτηση.....	35

Περίληψη στα Ελληνικά

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα θεωρούνται η πρώτη αιτία θανάτου και ανικανότητας παγκοσμίως. Τα αίτια ανάγονται σε έναν συνδυασμό παραγόντων κινδύνου (πχ κάπνισμα, ανθυγιεινή διατροφή, παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, αλκοόλ, υπέρταση, διαβήτης και υπερλιπιδαιμία). Οι πολιτικές υγείας, προτείνουν τη δημιουργία ευνοϊκών περιβαλλόντων, για την προώθηση υγιεινών επιλογών και συμπεριφορών. Σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι να αξιολογηθεί η σχέση της βιταμίνης D ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έτσι ώστε να εξετασθεί το ενδεχόμενο χάραξης στρατηγικών με στόχο την πρόληψη ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων στο μέλλον. Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση για διαφορετικών ειδών μελέτες , στη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE, για τη τελευταία δεκαετία. Η διαδικασία επιλογής των μελετών της ανασκόπησης, απέδωσε 25 μελέτες. Συνολικά, από τις μελέτες που αφορούν την επίπτωση της ανεπάρκειας βιταμίνης D στους καρδιαγγειακούς παράγοντες , προκύπτουν διάφοροι μηχανισμοί που φαίνεται πως υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Σημαντικό χαρακτηριστικό αποτέλεσε η ετερογένεια, ως προς τη μεθοδολογία των μελετών, όπως α) είδος παρεμβάσεων , β) συγχυτικοί παράγοντες, γ) μετρήσεις (πχ ανθρωπομετρικές, εργαστηριακές). Συμπερασματικά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αν και λίγοι ερευνητές δεν δέχτηκαν αυτή τη σκέψη και πίστευαν ότι συγχυτικοί παράγοντες όπως δημογραφικοί, τρόπος ζωής, κοινωνικοί και μεταβολικοί παράγοντες και η αλληλεξάρτηση τους, μπορούν να επηρεάσουν ως προς την εξαγωγή ενός συνολικά αποδεκτού συμπερασμάτος. Επίσης, στις διαφωνίες μεταξύ τη επιστημονικής κοινότητας, συμβάλλουν ,η έλλειψη παρακολούθησης σε κάποιες μελέτες και η διαφορά των τιμών αναφοράς της βιταμίνης D δημιουργώντας ερωτηματικά όσον αφορά τα επαρκή επίπεδα πρόσληψης που υποδεικνύουν οι σχετικοί οργανισμοί. Συνεπώς, δεν υπάρχει επί του παρόντος καθολική κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση και τη συμβολή της βιταμίνης D στη διαδικασία θεραπείας καρδιαγγειακών νοσημάτων . Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση των επιπέδων βιταμίνης D ως δείκτη ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής, και την προώθηση της τροποποίησης του τρόπου ζωής των ατόμων,

δηλαδή περισσότερων η έκθεση στο φως του ήλιου, έλεγχος βάρους, αύξηση σωματικής δραστηριότητας, υιοθέτηση ισορροπημένης διατροφής, διακοπή καπνίσματος και όλους τους τροποποιήσιμους παράγοντες που επηρεάζουν τόσο τα επίπεδα της βιταμίνης D όσο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Λέξεις κλειδιά: Vitamin D, CVD risk factors, nutrition, health promotion, prevention

Abstract

Cardiovascular diseases are considered the leading cause of death and disability in the world. Causes are associated with a combination of risk factors (eg smoking, unhealthy diet, obesity, physical inertia, alcohol, hypertension, diabetes and hyperlipidemia). Health policies propose the creation of favorable environments to promote healthy choices and behaviors. The purpose of this study is to evaluate the relationship of vitamin D to cardiovascular risk in order to examine strategies to prevent the development of cardiovascular diseases in the future. Extensive search for different kind of studies was conducted in the PubMed / MEDLINE database for the last decade. The selection process of the review studies yielded 25 studies. Overall, studies on the incidence of vitamin D deficiency in cardiovascular agents have shown several mechanisms that seem to be interacting with each other. An important feature was the heterogeneity in the methodology of the studies, such as a) type of interventions; b) confounding factors; c) measurements (eg anthropometric, laboratory). In conclusion, several studies have shown that low levels of vitamin D predispose to an increased risk of cardiovascular disease. Although few researchers did not accept this thought and believed confounding factors such as demographics, lifestyle, social and metabolic factors, and their interdependence, may influence the outcome of a generally acceptable conclusion. Also, disagreements between the scientific community contribute to the lack of follow-up in some studies and the difference in the reference values for vitamin D, raising questions about the adequate levels of intake indicated by the relevant organizations. Consequently, there is currently no universal guideline for the evaluation and contribution of vitamin D in the cardiovascular disease treatment process. Further investigation of vitamin D levels as an indicator of an unhealthy lifestyle, and the promotion of people's lifestyle changes, ie more sun exposure, weight control, increase in physical activity, balanced diet, smoking cessation, and all modifiable factors that affect both vitamin D levels and cardiovascular risk. Key words: Vitamin D, CVD risk factors, nutrition, health promotion, prevention

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Αίτια θανάτων στην Ελλάδα το 2012.....	16
Εικόνα 2 . Παράγοντες κινδύνου για CVD.....	17
Εικόνα 3. Μηχανισμός ρύθμισης μεταγραφής που ρυθμίζεται από τον υποδοχέα βιταμίνης-D (VDR).....	22
Εικόνα 4 : Πηγές βιταμίνης D.....	24
Εικόνα 5. Μεταβολισμός της βιταμίνης D.....	25
Εικόνα 6. Παράγοντες σχετικοί με τη βιταμίνη D που θα μπορούσαν ενδεχομένως να τροποποιήσουν την ανάπτυξη και / ή εξέλιξη καρδιακής ανεπάρκειας, RAAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.....	33

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1:Καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω έλλειψης βιταμίνης D και πιθανοί μηχανισμοί σε διαφορετικούς πληθυσμούς	37
---	----

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογία καρδιαγγειακών παθήσεων

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας , τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, με μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας για τις γυναίκες (55%) σε σχέση με τους άνδρες (43%)(Wilkinsetal., 2017). Ο συνολικός αριθμός θανάτων μέχρι το 2015 υπολογίζεται σε 17,7 εκ. , δηλαδή το 31 % των θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο και περίπου 4,35 εκ. σε όλη την Ευρώπη.

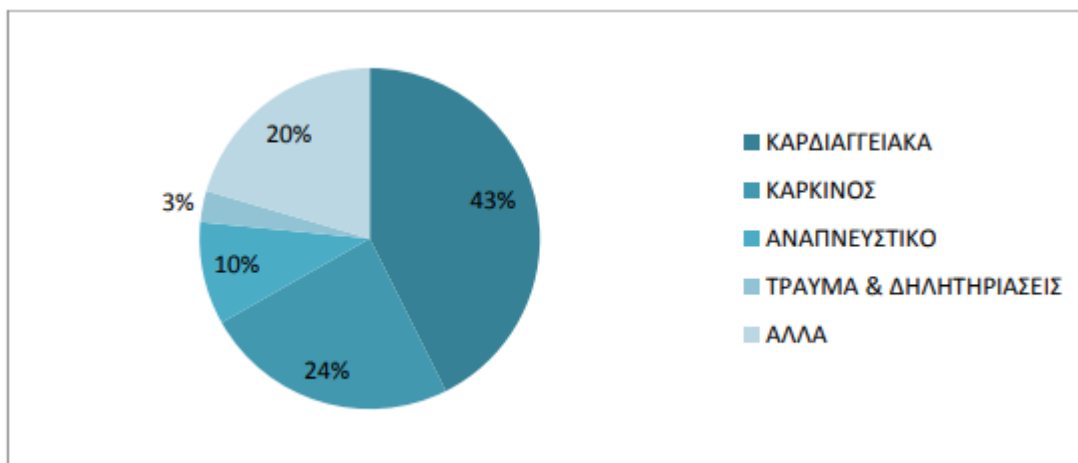
Η μερίδα των ανθρώπων που εκπροσωπεί τη χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική τάξη , βρίσκεται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και μάλιστα σε χώρες υποανάπτυκτες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες στις οποίες φαίνεται να υπάρχει μια μείωση των επεισοδίων αυτών. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη πρωτοβάθμιων προγραμμάτων υγειονομικής περίθαλψης στις περιοχές ή χώρες αυτές, που ως στόχο έχουν τη διάγνωση, έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου , όπως συμβαίνει στις αναπτυγμένες περιοχές και με τους ανθρώπους που έχουν υψηλό εισόδημα.

CVDκι επιπτώσεις στην οικονομία

Σύμφωνα με τους ορισμούς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης (AHA), οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) είναι διαταραχές της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων, υπεύθυνες για τον θάνατο, την ανικανότητα και τη μειωμένη ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο.

Στα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνονται τα εξής :

- Στεφανιαία νόσος
- Η εν τω βάθει θρόμβωση των φλεβών και η πνευμονική εμβολή:
- Νόσος των αγγείων του εγκεφάλου
- Περιφερική αρτηριακή νόσος
- Ρευματική καρδιακή νόσος
- Συγγενής καρδιακή νόσος: δυσπλασίες της δομής της καρδιάς που υπάρχουν κατά τη γέννηση.



Εικόνα 1: Αίτια θανάτων στην Ελλάδα το 2012. (Wilkins E, 2017)

Οι πιο συχνές και υπεύθυνες για το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας ή ανικανότητας, είναι οι καρδιακές προσβολές και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), επεισόδια, που προκαλούνται κυρίως από ένα μπλοκάρισμα στην ομαλή αιματική ροή προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο, για το οποίο συνήθως ευθύνεται η αθηροσκλήρωση. Αθηροσκλήρωση είναι μια κατάσταση, κατά την οποία δημιουργείται υπερβολική συσσώρευση πλάκας στο ενδοθήλιο των αρτηριών, δηλαδή στο εσωτερικό τους τοίχωμα. Η πλάκα δημιουργείται, από την εκφύλιση του ενδοθηλίου και τη χρόνια συσσώρευση εκεί λιπαρών εναποθέσεων. Εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν επίσης να προκληθούν από αιμορραγία σε κάποιο αγγείο στον εγκέφαλο ή από θρόμβους αίματος.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Τα αίτια για τις πιο οξείες μορφές καρδιαγγειακών παθήσεων, που είναι οι καρδιακές προσβολές και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, είναι πολύ-παραγοντικής προέλευσης, δηλαδή δεν υπάρχει μια και μοναδική αιτία επαρκής ή απαραίτητη από μόνη της για την εμφάνιση του νοσήματος, αλλά συνήθως προϋποθέτει τη παρουσία ενός συνδυασμού παραγόντων κινδύνου, όπως η χρήση καπνού, η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η κατανάλωση αλκοόλ, η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία. (Cardiovascular diseases - CVDs), 2017)

Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων, διακρίνονται σε:

Συμπεριφοριστικούς: Κάπνισμα, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, αλκοόλ.

Μεταβολικούς: Υπέρταση, αυξημένη γλυκόζη πλάσματος, αυξημένα λιπίδια στο αίμα, αυξημένο σωματικό βάρος και παχυσαρκία.

Άλλους: Φτώχεια, χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, προχωρημένη ηλικία, φύλο, κληρονομικότητα, άγχος και κατάθλιψη, αυξημένη ομοκυστεΐνη.

Επιπλέον, σε:

Τροποποιήσιμους: Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι ευθύνονται για την πλειοψηφία των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες και η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος αποτελούν ωστόσο τους βασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σακχαρώδη διαβήτη και της χρόνιας αναπνευστικής νόσου.

Μη τροποποιήσιμους: Η ηλικία, το φύλο, η κληρονομικότητα και η εθνικότητα/φυλή είναι κάποιοι από τους παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, ανεξάρτητα από κάθε άλλο. Οι περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις μπορούν να αποφευχθούν με την αποφυγή διαφόρων παραγόντων κινδύνου συμπεριφοράς, όπως η χρήση καπνού, η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια και η κατανάλωση αλκοόλ.



Εικόνα 2 . Παράγοντες κινδύνου για CVD (Mendis et al. 2011)

Πρόληψη

Οι πολιτικές υγείας που δημιουργούν ευνοϊκά περιβάλλοντα για την πραγματοποίηση υγιεινών επιλογών προσιτών και διαθέσιμων, είναι απαραίτητες για την παρακίνηση των ανθρώπων να υιοθετήσουν και να διατηρήσουν υγιή συμπεριφορά. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός υγείας, σχετικά με την πρόληψη και έλεγχο των καρδιαγγειακών παθήσεων, προωθεί την επιλογή των βέλτιστων πρακτικών, χαρακτηριστικά των οποίων θα πρέπει να αποτελούν η αποδοτικότητα, το μειωμένο κόστος και η καθολικότητα που σημαίνει παρεμβάσεις που είναι εφικτές για εφαρμογή ακόμη και σε περιβάλλοντα χαμηλών πόρων. Οι πρακτικές αυτές περιλαμβάνουν δύο τύπους παρεμβάσεων: α) πληθυσμιακές και β) ατομικές, οι οποίες συνιστώνται να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό για

το βέλτιστο συνολικό αποτέλεσμα. Σε επίπεδο πληθυσμού παρεμβάσεις που μπορούν να εφαρμοστούν για τη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων περιλαμβάνουν:

α) ολοκληρωμένες πολιτικές ελέγχου του καπνού.

β) μείωση της πρόσληψης τροφών που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, ζάχαρη και αλάτι

γ) δημιουργία μονοπατιών πεζοπορίας και ποδηλασίας για την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας

δ) στρατηγικές για τη μείωση της επιβλαβούς χρήσης του οινοπνεύματος

ε) ολοκληρωμένες σχολικές παρεμβάσεις, πχ παροχή υγιών σχολικών γευμάτων στα παιδιά.

Σε ατομικό επίπεδο, για την πρόληψη των πρώτων καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών επεισοδίων, οι μεμονωμένες παρεμβάσεις στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης συνίσταται πρωτίστως να στοχεύουν στην έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση (συμβουλές και φάρμακα κατά περίπτωση) ατόμων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με αυξημένα επίπεδα παραγόντων κινδύνου πάνω από τα παραδοσιακά όρια, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία. Αυτή η προσέγγιση είναι οικονομικά πιο αποδοτική και δίνει τη δυνατότητα να μειώσει σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Είναι ωστόσο επιβεβλημένη η αύξηση της προσβασιμότητας σε βασικά φάρμακα και βασικές τεχνολογίες υγείας σε όλες τις εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ώστε να εξασφαλιστεί ότι όσοι έχουν ανάγκη λαμβάνουν θεραπεία και συμβουλευτική. (Cardiovascular diseases (CVDs), 2017)

Η πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων θεωρείται τόσο σημαντική, ώστε υπό την ηγεσία του WHO, όλα τα κράτη μέλη (194 χώρες) συμφώνησαν το 2013 σε ένα επταετές (2013-2018) παγκόσμιο σχέδιο δράσης για την πρόληψη και τον έλεγχο των CVD. Το σχέδιο αυτό αποσκοπεί στη μείωση του αριθμού των πρόωρων θανάτων από CVD κατά 25% έως το 2025 μέσω επίτευξης εννέα στόχων. Για παράδειγμα ένας εκ των στόχων απαιτεί μείωση κατά 25% της παγκόσμιας επικράτησης της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (που ορίστηκε ως συστολική και / ή διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη ή ίση με 140/90 mmHg) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν περίπου 24,1% στους άνδρες και 20,1% στις γυναίκες το 2015. Ο αριθμός των ενηλίκων με αυξημένη αρτηριακή πίεση αυξήθηκε από 594 εκατομμύρια το 1975 σε 1,13 δισεκατομμύρια το 2015, με την αύξηση κυρίως σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Η μείωση της συχνότητας εμφάνισης υπέρτασης μέσω της εφαρμογής πολιτικών σε ολόκληρο τον πληθυσμό για τη μείωση των παραγόντων κινδύνου συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένης της επιβλαβούς χρήσης αλκοόλ,

σωματικής αδράνειας, υπέρβαρου, παχυσαρκίας και υψηλής πρόσληψης αλατιού, είναι απαραίτητη για την επίτευξη αυτού του στόχου. (Wilkinsetal., 2017)

Επίσης στόχοι αποτελούν, η αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, η μείωση κατανάλωσης λίπους, το ισορροπημένο ενεργειακό ισοζύγιο, η μείωση του καπνίσματος και η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη.

Για τη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με εγκατεστημένη νόσο, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, είναι απαραίτητη η θεραπεία με φάρμακα ή ακόμα και χειρουργικές επεμβάσεις.

BITAMINH D

Η βιταμίνη D παίζει έναν κλασσικό ορμονικό ρόλο στην υγεία του σκελετού ρυθμίζοντας τον μεταβολισμό του ασβεστίου και φωσφόρου. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης D έχουν επίσης φυσιολογικές λειτουργίες σε μη σκελετικούς ιστούς, όπου η τοπική σύνθεση επηρεάζει τις ρυθμιστικές οδούς μέσω παρακρινών και αυτοκρινών μηχανισμών. Ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D, 1α, 25-διϋδροξυβιταμίνη D, συνδέεται με τον υποδοχέα βιταμίνης D που ρυθμίζει πολυάριθμα γονίδια που εμπλέκονται σε θεμελιώδεις διαδικασίες σχετικές με την καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης, της απόπτωσης, του οξειδωτικού στρες, της μεμβρανικής μεταφοράς, της ομοιόστασης της μήτρας και της κυτταρικής προσκόλλησης (Beveridge et al. 2015).

Οι υποδοχείς της βιταμίνης D έχουν βρεθεί σε όλους τους κύριους τύπους καρδιαγγειακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων καρδιομυοκυττάρων, αρτηριακών κυττάρων τοιχώματος και ανοσοποιητικών κυττάρων. Οι πειραματικές μελέτες έχουν καθιερώσει ένα ρόλο για τους μεταβολίτες της βιταμίνης D σε οδούς που αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της καρδιαγγειακής λειτουργίας και ασθένειας, συμπεριλαμβανομένης φλεγμονής, θρόμβωσης και του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης (Alkerwi et al. 2015). Οι κλινικές μελέτες κατέδειξαν γενικά μια ανεξάρτητη σύνδεση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και διάφορες εκδηλώσεις εκφυλιστικής καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβανομένης της αγγειακής ασβεστοποίησης. Ωστόσο, ο ρόλος της χορήγησης βιταμίνης D στη θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου πρέπει να καθοριστεί. Η Βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που λειτουργεί ως στεροειδής ορμόνη. Διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στα ορκτά στην ομοιόσταση των ιχνοστοιχείων και της σκελετικής υγείας και τη ανεπάρκεια της οδηγεί σε ραχίτιδα σε παιδιά και οστεομαλακία σε ενήλικες (Cure et al. 2014). Η κύρια δράση της στο σκελετικό σύστημα είναι η ρύθμιση του ασβεστίου και του μεταβολισμού του φωσφόρου επηρεάζοντας την εντερική απορρόφηση, επαναρρόφηση οστού και νεφρική

κατακράτηση. Οι μεταβολίτες της παίζουν επίσης αναπόσπαστο ρόλο στη φυσιολογία των μη σκελετικών μυών (Hansen et al. 2017)

Οι λειτουργίες της βιταμίνης D είναι στενά συνδεδεμένες με το ό,τι αφορά στο μεταβολισμό των μετάλλων και στην υγεία των οστών. Η βιταμίνη D προάγει την εντερική απορρόφηση του φωσφόρου και του ασβεστίου, διεγείρει τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων σε οστεοκλάστες, ανακτά ασβέστιο από τα οστά και συμμετέχει στην επιμετάλλωση των οστών (Bijker et al. 2016). Έρευνες σε άτομα με οστεομαλακία και ραχίτιδα παρείχαν πρώιμες ενδείξεις για το σημαντικό ρόλο της βιταμίνης D. Αυτές οι ασθένειες είναι αντιπροσωπευτικές της ανεπάρκειας βιταμίνης D και παρουσιάζουν συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας (χαμηλά επί πεδα ασβεστίου στον ορό) και σκελετικής δυσμορφίας λόγω ανεπαρκούς επιμετάλλωσης των οστών. Οι ασθενείς με αυτές τις ασθένειες έχουν συνήθως επίπεδα βιταμίνης D στον ορό κάτω από 20 nmol/L. Προκειμένου να μειωθεί η επίπτωση της ραχίτιδας, τα βρέφη στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες συνήθως λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα βιταμίνης D τουλάχιστον 200IU (5 μg) (Shafinaz et al. 2016). Αν και αυτή η στρατηγική έχει μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της ραχίτιδας, δεν έχει καταφέρει να την εξαλείψει, καθώς η τελευταία εξακολουθεί να υφίσταται ως νοσολογική οντότητα. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D δεν περιορίζεται μόνο σε ασθένειες που σχετίζονται με τα οστά, αλλά επίσης σχετίζεται με καρδιαγγειακές νόσους, αυτοάνοσες παθήσεις όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου I, διάφορες μορφές καρκίνου, φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, και με τη σκλήρυνση κατά πλάκας (Tamez et al. 2013). Ο ρόλος της βιταμίνης D, όπως ισχύει για την υγεία του ανθρώπου, έχει υποβληθεί σε επαναξιολόγηση μετά την ανακάλυψη ότι VDR και CYP27B1 εκφράζονται σε διάφορα κύτταρα, όπως του γαστρεντερικού, του παγκρέατος, του προστάτη, καθώς και σε κάποια κύτταρα του ανοσοποιητικού, μη άμεσα εμπλεκόμενα με το μεταβολισμό των οστών και την επιμετάλλωση αυτών. Η βιοσύνθεση της καλσιτριόλης από κύτταρα του ανοσοποιητικού και των περιφερικών ιστών είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος όσον αφορά τη μελέτη του ανοσοποιητικού. Αυτό το μόριο πιστεύεται ότι ρυθμίζει την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με τρόπο παρόμοιο με αυτό των κυτταροκινών (Vitezova et al. 2015).

Η βιταμίνη D είναι ευρέως γνωστή για το ρόλο της στον μεταβολισμό των οστών, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου ενισχύοντας τη φυσιολογική απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Η ανακάλυψη ότι ο υποδοχέας βιταμίνης D (VDR) εκφράζεται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα του σώματος, όπως π.χ. ανοσοποιητικά, αγγειακά ή κύτταρα του μυοκαρδίου, η βιταμίνη D εμπλέκεται και σε κυτταρικές διεργασίες που αφορούν κι άλλα συστήματα εκτός του μυοσκελετικού συστήματος. Αυτό οδήγησε σε διερεύνηση της βιταμίνης D ως πιθανό παράγοντα που επηρεάζει την παθογένεση πολλών χρόνιων μη σκελετικών

ασθενειών, όπως οι αυτοάνοσες ασθένειες, ο καρκίνος ή οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) . Είναι ήδη γνωστό ότι οι καρδιαγγειακοί παράγοντες αποτελούν μια ομάδα από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και ιδίως στις δυτικές χώρες. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της αποσαφήνισης του ρόλου της βιταμίνης D όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Sogomonian et al. 2016).

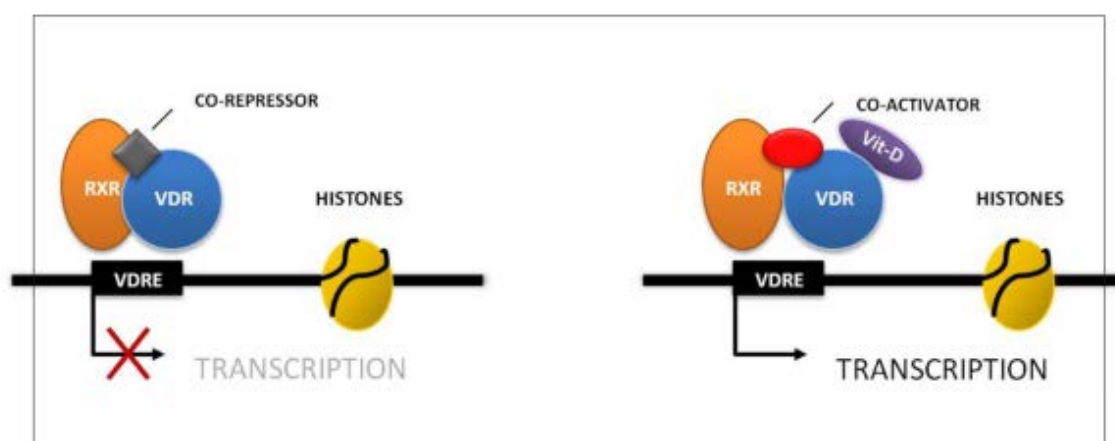
Ήδη το 1981, ο Scragg ανέφερε μια εποχική διακύμανση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και υποψιάστηκε ότι η επίδραση της UVB ακτινοβολίας σχετίστηκε ως θετικά προστατευτική ως προς τον κίνδυνο για CVD .

Τα τελευταία χρόνια έχει αξιολογηθεί σε πολλές έρευνες η συσχέτιση της βιταμίνης D και διαφορετικών παραγόντων CVD . Πιο συγκεκριμένα, πολυάριθμες μελέτες παρατήρησης , προοπτικές, μετα-ανάλυσεις καθώς και ορισμένες παρεμβατικές μελέτες έχουν αναλύσει τη σύνδεση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου και των παραγόντων κινδύνου (Thadhani et al. 2012).

1.1 Βιοσύνθεση κι επάρκεια της βιταμίνης D

Η Βιταμίνη D είναι μια προ-ορμόνη στεροειδών, η οποία προέρχεται κυρίως από την επαγόμενη από UVB σύνθεση του 7-δεϋδροχοληστερόλης στο δέρμα. Αυτή η ενδογενής σύνθεση είναι η κύρια πηγή προσφοράς βιταμίνης D στο σώμα και αντιπροσωπεύει περίπου το 80% της προσφοράς βιταμίνης D . Η Βιταμίνη D₃ λαμβάνεται επίσης μέσω διατροφής σε μικρές ποσότητες, καθώς περιλαμβάνεται σε τρόφιμα όπως π.χ. αυγά, μανιτάρια, ψάρι κλπ . Μετά τη σύνθεση στο δέρμα ή τη διατροφική της πρόσληψη, η βιταμίνη D μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω μια ειδικής πρωτεΐνης πρόσδεσης (VDBP), όπου υδροξυλιώνεται σε 25-υδροξυ-βιταμίνη D (25(OH)D) (Ozcan et al. 2015). Αυτή η ανενεργή μορφή είναι ο κύριος μεταβολίτης που κυκλοφορεί στο αίμα και χρησιμοποιείται επίσης για την ταξινόμηση της κατάστασης της βιταμίνης D . Επιπλέον, στους νεφρούς υδροξυλιώνεται περαιτέρω στην πιο δραστική της μορφή, (1,25 (OH) 2D), από το ένζυμο 1-α-υδροξυλάση. Δεδομένου ότι η 1-α-υδροξυλάση είναι ενεργή και σε άλλους ιστούς σε όλο το σώμα εκτός , αυτό οδηγεί στην παραδοχή ότι η βιταμίνη D παίζει ένα διαδεδομένο ρόλο για τη γενική υγεία, συμπεριλαμβανομένου, πέραν του μυοσκελετικού συστήματος άλλους ιστούς, όπως η καρδιά και τα αγγεία (Pereira-Santos et al. 2016). Προκειμένου να γίνει βιοενεργή, η χοληκαλσιφερόλη (D₃) υποβάλλεται σε δύο τροποποιήσεις. Στην πρώτη, τα ηπατικά ένζυμα υδροξυλίωσης CYP2R1 και CYP27A1, και, ενδεχομένως και άλλα, καταλύουν την αντίδραση μετατροπής της D₃ στην προ-ορμόνη 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη (25OHD), η οποία πραγματοποιείται στο ήπαρ. Αυτός είναι ο κυρίαρχος μεταβολίτης της κυκλοφορίας, έχει χρόνο ημίσειας ζωής αρκετών εβδομάδων

και χρησιμεύει για τον προσδιορισμό των επιπέδων της βιταμίνης D. Η προορμόνη στη συνέχεια υφίσταται 1α-υδροξυλίωση από το CYP27B1 (επίσης γνωστή ως 1,25(OH) D-1αυδροξυλάση και εκφράζεται στα κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρού), καταλήγοντας στην ενεργή μορφή της, την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25D). Αυτή η δεύτερη τροποποίηση επιτυγχάνεται στο νεφρό, όπου η ρυθμιζόμενη παραγωγή της επάγεται από την παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH) (Σχήμα 1). Αρχικά θεωρήθηκε ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα της 1,25D προέρχονται αποκλειστικά από το νεφρό. Πρόσφατη έρευνα έχει διαπιστώσει ότι η έκφραση του CYP27B1 δεν περιορίζεται στο νεφρό [10] και ότι και άλλοι διάφοροι ιστοί βιοσυνθέτουν 1,25D τοπικά, η οποία δρα ενδοκυτταρικά παίζοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ενδοκυττάρων γεγονότων ή παρακρινικά. Μέσα από ένα μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, η 1,25 D πυροδοτεί την έκφραση του CYP24A1, το οποίο κωδικοποιεί για το ένζυμο CYP24. Αυτό το ένζυμο αποδομεί την 25D και την 1,25D με υδροξυλίωση του άνθρακα 24, με αποτέλεσμα την παραγωγή βιολογικά αδρανών μεταβολιτών (Shafinaz et al. 2016).



Εικόνα 3. Μηχανισμός ρύθμισης μεταγραφής που ρυθμίζεται από τον υποδοχέα βιταμίνης-D (VDR).

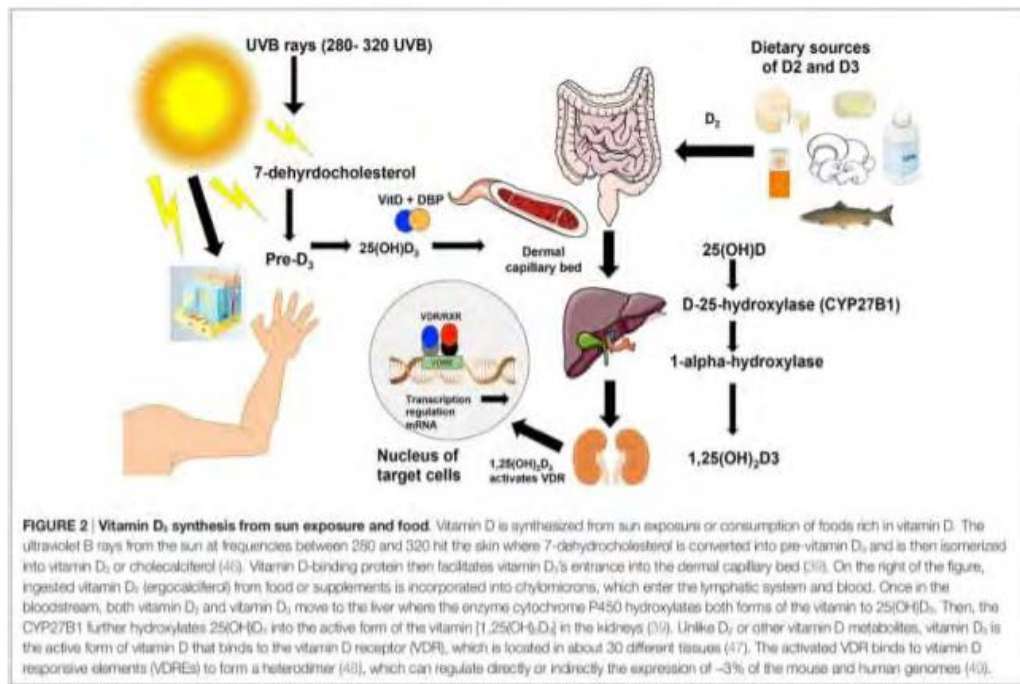
Τα VDR σχηματίζουν ένα σύμπλοκο ετεροδιμερούς με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR) που δεσμεύεται με ένα στοιχείο απόκρισης VDR (VDRE). Απουσία της βιταμίνης D (vit-D), το σύμπλοκο διατηρείται σε κατασταλή κατάσταση από συν-καταστολείς. Μετά τη σύνδεση στον υποδοχέα VDR, συν- ενεργοποιητές έρχονται στη θέση των συν-καταστολέων κι αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση της γονιδιακής μεταγραφής.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ορίζεται ως κυκλοφορούντα επίπεδα 25D κάτω από 20ng/mL (50 nM) και μειωμένη θεωρείται σε επίπεδα 20-30ng/mL (50-75 nM) [4]. Πολλοί ερευνητές ορίζουν την επάρκειά της σε επίπεδα της τάξης των 30-32ng/mL ή μεγαλύτερα. Αυτά τα επίπεδα προσδιορίστηκαν με βάση την αντίστροφη σχέση που υπάρχει μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων της 25D και της PTH, η τελευταία εκ των οποίων (PTH) καθίσταται ανεπαρκής, όταν τα επίπεδα της 25D αυξηθούν πάνω από 30ng/mL. Ωστόσο, μια έκθεση από το Ινστιτούτο Ιατρικής ορίζει την επάρκειά της ως κυμαινόμενη μεταξύ 20 και 50ng/mL (75-125 nM), με τα επίπεδα τα

μεγαλύτερα από 50ng/mL (125 nM) να θεωρούνται υπερβολικά αυξημένα[11]. Η αναφορά αυτή προκάλεσε διαφωνία καθώς οδηγούσε αυτομάτως στο συμπέρασμα ότι λίγοι μόνο στο γενικό πληθυσμό έχουν μειωμένα ή ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης (Witte et al. 2016). Επιπλέον, η έκθεση αυτή ισχυρίστηκε ότι υπήρχαν ελάχιστες πειραματικές μελέτες όσον αφορά τις φυσιολογικές λειτουργίες της βιταμίνης, πέραν του οστικού μεταβολισμού. Χωρίς την πραγματοποίηση επαρκών τυχαιοποιημένων, placebo-controlled κλινικών μελετών διερεύνησης των μη οστικών εκδηλώσεων της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, δεν είναι δυνατή η θέσπιση οδηγιών σχετικά με την προτιμώμενη διαιτητική πρόσληψή της. Ωστόσο, στο πλαίσιο των τελευταίων ετών, έχουν υπάρξει αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν ότι, ως απόκριση σε μια λοίμωξη, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος συνθέτουν και αντιδρούν στην ύπαρξη 1,25D (Zhang et al. 2015). Υπάρχει πλέον ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος κλινικών στοιχείων που συλλέγονται από μελέτες παρέμβασης και υποδεικνύουν ότι η επάρκεια της βιταμίνης D έχει προφυλακτική ικανότητα. Τέλος, αν και δηλητηρίαση από βιταμίνη D δεν είναι συνηθισμένη, μπορεί να συμβεί, και προϋποθέτει τα κυκλοφορούντα επίπεδα να υπερβαίνουν τα 125ng/mL. Η τοξίκωση χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (Strand et al. 2013).

1.2 Πηγές Βιταμίνης D

Υπάρχουν τρεις πηγές της βιταμίνης D: η ενδογενής παραγωγή της μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας (UVB), τα συμπληρώματα διατροφής, και διάφορες θρεπτικές πηγές. Μέχρι στιγμής η πιο σημαντική πηγή βιταμίνης D είναι η έκθεση στην UVB, ενώ αντίθετα τα διαιτητικά συμπληρώματα είναι η μικρότερη. Υπάρχουν αρκετά, ανάλογα της βιταμίνης D. Οι δύο μορφές της που είναι πιο σχετικές με τον άνθρωπο είναι η εργοκαλσιφερόλη (D2) και η χοληκαλσιφερόλη (D3). Ο αριθμός των μη εμπλουτισμένων τροφίμων που περιέχουν επαρκή ποσότητα των διαφόρων μορφών της Βιταμίνης D, είναι περιορισμένος, τα λιπαρά ψάρια (σκουμπρί, σολομός, σαρδέλες κ.ά.), το μωρουνέλαιο, και ορισμένα είδη μανιταριών, όπως shiitake (Skversky et al. 2011). Η μετατροπή της 7-διυδροξυχοληστερόλης σε βιταμίνη D3 συμβαίνει στο επιδερμικό στρώμα του δέρματος. Η 7 διυδροξυχοληστερόλη κυρίως απορροφά την UVB ακτινοβολία από τον ήλιο με μήκη κύματος 300-325 nm, η παρουσία της οποίας επηρεάζεται από το γεωγραφικό πλάτος, το υψόμετρο, την εποχή, και τη νέφωση. Για περίπου ένα εξάμηνο κάθε έτους, σε περιοχές που βρίσκονται στο επίπεδο της θάλασσας και σε γεωγραφικά πλάτη των 45, η ένταση της UVB είναι ανεπαρκής για τη σύνθεση της βιταμίνης D. Αυτό το φαινόμενο του «χειμώνα της βιταμίνης» εκτείνεται και σε αποστάσεις αρκετά μακρινές από τον ισημερινό (Brewer et al. 2011).



Εικόνα 4 : Πηγές βιταμίνης D (υπεριώδης ακτινοβολία και διατροφή)*

*Clark A and Mach N (2016) *Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response.* Front. Immunol. 7:627.

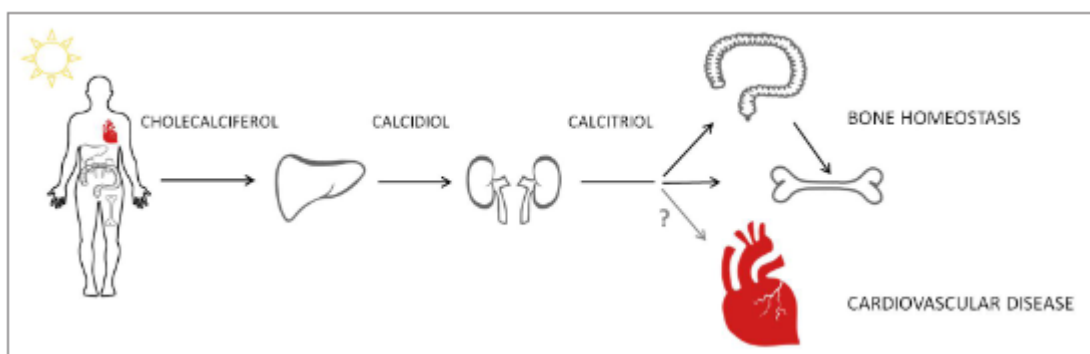
Η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D εξαρτάται από την πολιτική εμπλουτισμού της κάθε χώρας και τις διατροφικές συνήθειες ενός ατόμου. Εμπλουτίζοντας βασικά τρόφιμα, όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, μερικές χώρες όπως ο Καναδάς και οι ΗΠΑ προσπάθησαν να περιορίσουν τις περιπτώσεις ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Παρά τις προσπάθειες αυτές, μια παγκόσμια προοπτική επανεξέταση έδειξε ότι τα συμπληρώματα διατροφής συμβάλλουν περίπου 6-47% στην πρόσληψη της βιταμίνης D. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι σε περιοχές με μειωμένη ενδογενή παραγωγή βιταμίνης D συνέπεια ανεπαρκούς UVB, η διατήρηση ασφαλών επιπέδων βιταμίνης D σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τα συμπληρώματα. Σύμφωνα λοιπόν με όσα αναφέρθηκαν νωρίτερα σχετικά με την επάρκεια της UVB, η ενδογενής παραγωγή βιταμίνης D ενός ατόμου επηρεάζεται από τα γονίδια τους, τη μελάγχρωση του δέρματός τους, τον τρόπο ενδυμασίας τους, τον τρόπο ζωής, και τη χρήση του αντηλιακού

(Davidson et al. 2013).

1.3 Δράσεις της 1,25(OH)₂D

Η 1,25(OH)₂D ασκεί τη βιολογική της δράση μέσω της ένωσής της με ένα μέλος της υποοικογένειας πυρηνικών υποδοχέων, τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR: vitamin D receptor). Στην ίδια υποοικογένεια περιλαμβάνονται και οι υποδοχείς της θυρεοειδικής ορμόνης, του

ρετινοϊκού οξέος καθώς και οι υποδοχείς PPARs(peroxisome proliferator activated receptors). Ο VDR ενώνεται με αλληλουχίες DNA ως ετεροδιμερές με τον υποδοχέα του X ρετινοϊκού οξέος, εμπλέκοντας μια σειρά συνενεργοποιητές που τροποποιούν τη χρωματίνη και προσεγγίζουν το VDR στη βασική συσκευή μεταγραφής και έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της έκφρασης των γονιδίων στόχων. Ο μηχανισμός της μεταγραφικής καταστολής από το VDR ποικίλλει με τα διαφορετικά γονίδια στόχους, αλλά φαίνεται ότι γίνεται είτε μέσω της επίδρασης του στην ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής, είτε με την επιστράτευση νέων πρωτεϊνών στο σύμπλεγμα VDR, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της μεταγραφής (De Jong et al. 2011).



Εικόνα 5. Μεταβολισμός της βιταμίνης D: από το UV-B έως την καλσιτριόλη.

Η τάση του VDR να συνδέεται με την 1,25(OH)D είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτή για τους άλλους μεταβολίτες της βιταμίνης D. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι διαφορετικοί αυτοί μεταβολίτες θεωρείται ότι δεν ενεργοποιούν τις εξαρτώμενες από τον υποδοχέα λειτουργίες. Εντούτοις, σε καταστάσεις δηλητηρίασης από βιταμίνη D, τα υπερβολικά υψηλά επίπεδα της 25(OH)D μπορεί να οδηγήσουν σε υπερασβεστιαμία μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης με τον VDR και της μετατόπισης της 1,25(OH) (Holick et al. 2016).

1.4 Επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης D

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη κι αυτό αντικατοπτρίζεται πολύ καλά από το γεγονός ότι πάνω από το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού έχει επίπεδα κάτω από 30 ng / Ml (Naeem et al. 2011). Διάφοροι παράγοντες, όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η πιο σκούρα δερματική χρώση, η μειωμένη έκθεση στον ήλιο, καθώς και η απόκλιση των εποχών αλλά και η απόσταση από τον Ισημερινό, είναι επιλήψιμοι παράγοντες για την συγκέντρωση της βιταμίνης D (Strand et al. 2013).

Ο αυξανόμενος επιπολασμός των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D εξηγείται κυρίως από τις μεταβολές στο τον τρόπο ζωής, τη μειωμένη έκθεση στον ήλιο και, σε κάποιο βαθμό, από την ατμοσφαιρική ρύπανση. Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι μεταξύ διεργαστηριακών αναλύσεων και συγκρίσεων, υπήρξε μεγάλη διακύμανση στη μεταβλητότητα των τιμών αναφοράς. Αυτό, με τη σειρά του, δείχνει την ανάγκη βαθμονόμησης των μετρήσεων της 25 (OH) D και απαιτεί προσοχή κατά τη σύγκριση των επιπέδων της αλλά και των φυσιολογικών ορίων που προέρχονται από διαφορετικές μελέτες (Shafinaz et al. 2016).

2. Παράγοντες βιταμίνης D και καρδιαγγειακού κινδύνου

2.1. Αρτηριακή υπέρταση

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, όπως έχει προκύψει στις περισσότερες προοπτικές μελέτες, καθώς και σε μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης. Ενώ αυτά τα στοιχεία παρατήρησης υποστηρίζουν μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και αρτηριακής πίεσης, πρέπει επίσης να αναγνωριστεί ότι δεν μπορούν να αποκλειστούν οι συγχυτικοί παράγοντες. Επιπλέον, οι αναφερόμενες μεταβολές στην αρτηριακή πίεση που εξηγούνται από τις διαφορές στα επίπεδα βιταμίνης D ήταν σχετικά μικρές και, επομένως, αμφίβολης κλινικής σημασίας. Πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται η αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D με τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), την επίδραση της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και την πρόληψη του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Pradhan et al. 2015). Τα υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και είναι γνωστό ότι σχετίζονται με υπερτροφία του μυοκαρδίου και υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως, όλα κι αυξανόμενα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν ότι η αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ της βιταμίνης D, της παραθυρεοειδούς ορμόνης και της αλδοστερόνης προκαλεί καρδιαγγειακή βλάβη, ανεξάρτητη από την RAAS. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση των Kunutsor et al. στην οποία αξιολογήθηκε η συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D κατά την έναρξη της θεραπείας με τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης. Περιλαμβάνονται 11 προοπτικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ του 2005 και του 2012, με 283.537 συμμετέχοντες συνολικά και 55.816 περιπτώσεις υπέρτασης με μέση παρακολούθηση εννέα ετών (Witte et al. 2016). Οι συγγραφείς ανέφεραν μια σημαντική συσχέτιση των βασικών επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό του αίματος με τον κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, ο σχετικός κίνδυνος (RR) ήταν 0,70 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) 0,57-0,86) συγκρίνοντας το υψηλότερο με το χαμηλότερο τρίτο των βασικών επιπέδων 25 (OH) D, χωρίς καμία ένδειξη ετερογένειας μεταξύ των ευρημάτων. Κατά την αξιολόγηση της

δόσης-απόκρισης σε πέντε μελέτες που ανέφεραν RRs για έκθεση βιταμίνης D, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος υπέρτασης μειώθηκε κατά 12% ανά 10 ng / mL αύξηση του 25 (OH) D. Αν και αυτή ήταν η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε δίνοντας ισχυρά στοιχεία σχετικά με τη σχέση βιταμίνης D και αρτηριακής πίεσης (BP), τα στοιχεία για την αιτιώδη συνάφεια εξακολουθούν να είναι ανεπαρκή και χρειάζεται να διεξαχθούν περαιτέρω RCTs.

Μέσα στο τελευταίο έτος, πραγματοποιήθηκαν αρκετές μελέτες RCT για την αξιολόγηση της επίδρασης της βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση (BP) σε διάφορες μελέτες κοορτής παρουσιάζοντας διαφορετικά αποτελέσματα [32-34]. Ο Larsenetal. πραγματοποίησαν μια RCT σε 130 υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D 3000 IU ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 20 εβδομάδες στη Δανία τον χειμώνα. Βρέθηκε μη σημαντική μείωση της πίεσης στα αποτελέσματα της 24-h παρακολούθησης της πίεσης αίματος κατά τη βάδιση (ABPM) (-3 mmHg, $p = 0,26$ / -1 mmHg, $p = 0,18$) (Backhouse et al. 2017).

Είναι ενδιαφέρον ότι, όταν αναλύθηκαν μόνο ασθενείς με ανεπαρκή βιταμίνη D, με 25 (OH) D επίπεδα κάτω των 32 ng / mL, ($n = 92$), τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ελαττώθηκαν σημαντικά (-4 mmHg, $p = 0,05$ / -3 mmHg, $p = 0,01$) στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Αυτό το αποτέλεσμα σε υπερτασικούς και με ανεπάρκεια βιταμίνης D ασθενείς έχει επίσης παρατηρηθεί σε μια μελέτη του Formanetal., ο οποίος πραγματοποίησε RCT σε έγχρωμους Αμερικανούς, οι οποίοι είναι γνωστό ότι διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D και υπέρτασης Συμπεριέλαβαν 283 συμμετέχοντες που είχαν λάβει 1000, 2000 ή 4000 IU βιταμίνης D ή placebo σε διάστημα τριών μηνών. Φάνηκε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε έναν μη επιλεγμένο πληθυσμό έγχρωμων οδηγεί σε μείωση των 0,2 mmHg της συστολικής BP για κάθε αύξηση 1 ng / mL βιταμίνης D σε τρεις μήνες ($p = 0,02$). Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι η βιταμίνη D έχει επίδραση στην αρτηριακή πίεση, κυρίως σε άτομα με έλλειψη /ανεπάρκεια σ αυτήν κι όχι σε νορμοτασικό πληθυσμό με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για το σχεδιασμό μελλοντικών RCTs (Baggerly et al. 2015).

2.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συνδέεται στενά με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Έχει θεωρηθεί ότι αυτό μπορεί οφείλεται στην εναπόθεση βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τα χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορίας των 25 (OH) D στο αίμα. Άλλοι υποθέτουν μια θεμελιώδη σχέση έλλειψης βιταμίνης D που οδηγεί στην παχυσαρκία. Για την επίλυση αυτής της ερευνητικής ερώτησης, οι Vimalleswaranetal. πραγματοποίησαν μια αμφίδρομη μελέτη τυχαιοποίησης Mendelian απ την

οποία προέκυψε ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D και όχι το αντίστροφο (Abdollahzadeh et al. 2016).

Στην έρευνα αυτή συμπεριλαμβάνονται 21 μελέτες κοορτής με συνολικό αριθμό 42.024 ασθενών. Αναλύθηκαν 12 καθιερωμένοι μονοί πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων (SNPs) που σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τέσσερις συνηθισμένοι SNPs σχετιζόμενοι με τη βιταμίνη D. Ήθελαν να δείξουν ότι κάθε μονάδα αύξησης του ΔΜΣ συσχετίστηκε με μείωση κατά 1.15% των επιπέδων βιταμίνης D μετά από προσαρμογές για τους τυπικούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας θεμελιώδους κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D, αντιπροσωπεύοντας περίπου το ένα τρίτο της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Αφ' ετέρου, τα γενετικά καθορισμένα επίπεδα 25 (OH) D δεν σχετίζονταν σημαντικά με το BMI. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ανεπάρκειας βιταμίνης D οδηγείται μόνο από το γεγονός ότι ένας υψηλότερος ΔΜΣ μειώνει τα επίπεδα 25 (OH) D. Αντίθετα, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική επίδραση των επιπέδων βιταμίνης D στην παχυσαρκία. Ενώ αυτά τα ευρήματα είναι σημαντικά για να κατανοήσουμε τη σύνδεση μεταξύ βιταμίνης D και παχυσαρκίας, υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα γύρω από αυτό το θέμα, όπως π.χ. η βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης D που αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό (Bressendorff et al. 2016).

2.3. Μεταβολισμός της γλυκόζης και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Στις μελέτες παρατήρησης και προοπτικές, τα επίπεδα χαμηλής βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί σε μεγάλο βαθμό διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη στο μέλλον, αν και ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει συγκρουόμενα αποτελέσματα. Θα πρέπει επίσης να έχουμε κατά νου ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί εν μέρει να είναι συνέπεια μειωμένης φυσικής δραστηριότητας και αρχόμενης παχυσαρκίας, καθώς και περιορισμένης έκθεσης στον ήλιο. Επομένως, οι συγχυτικοί παράγοντες στις μελέτες παρατήρησης λόγω της στενής σύνδεσης της παχυσαρκίας τόσο με ανεπάρκεια βιταμίνης D όσο και με την ανοχή στη γλυκόζη δεν μπορούν να αποκλειστούν με βεβαιότητα. Από την άλλη πλευρά, πρέπει επίσης να το εξετάσουμε μπορεί να υπάρχει αντίστροφη αιτιότητα, δεδομένου ότι υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να μειώσει τα επίπεδα 25 (OH) D επίπεδα (Brewer et al. 2011).

Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη συσχέτιση της ανεπάρκειας βιταμίνης D με διαταραχές της ομοιόστασης της γλυκόζης και του σακχαρώδους διαβήτη. Οι VDR, καθώς και 1-α-υδροξυλάση εκφράζονται σε παγκρεατικά βήτα κύτταρα, υποδεικνύοντας έναν πιθανό ρόλο της βιταμίνης D στη λειτουργία των β-παγκρεατικών

κυττάρων . Έχει επίσης υποτεθεί ότι το ασβέστιο, το οποίο είναι κρίσιμο για τη σύνθεση κι έκκριση ινσουλίνης, θα μπορούσε να διαδραματίσει κάποιο ρόλο, καθώς ρυθμίζεται κυρίως από τη βιταμίνη D [46]. Μια άλλη πιθανή πορεία θα μπορούσε να είναι επαγόμενη από βιταμίνη D διέγερση της οστεοκαλσίνης, η οποία μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Casagrande et al. 2016).

Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές, από την άλλη πλευρά, απέτυχαν σε μεγάλο βαθμό να αποδείξουν σαφείς ευεργετικές συνέπειες της χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη βελτίωση της γλυκαιμίας ή της αντίστασης στην ινσουλίνη . Απευθυνόμενος σε αυτό το θέμα ο Davidson et al. διεξήγαγε RCTs σε άτομα με προδιαβήτη και υποβιταμίνωση D .Οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε θεραπεία υψηλής δόσης βιταμίνης D (μέση εβδομαδιαία δόση 88.865 IU) και σε λήψη εικονικού φαρμάκου placebo . Δεν βρέθηκαν καμία διαφορά όσον αφορά τις παραμέτρους της γλυκόζης στο πλάσμα, την έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία ή ανάπτυξη του διαβήτη στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου μετά από ένα έτος διάρκειας της έρευνας (Zoni-Berisso et al. 2014).

Ως εκ τούτου, αν και ορισμένα πρώιμα δεδομένα υποδηλώνουν σχετική επίδραση της βιταμίνης D στην ομοιόσταση της γλυκόζης, η διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τη βιταμίνη D δεν υποστηρίζει την άποψη ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D χρησιμεύει στην πρόληψη και / ή θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη.Ωστόσο, χρειάζεται να διεξαχθούν περισσότερες RCTs προτού καταλήξουμε σε τελικά συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και διαβήτη (Wang et al. 2015).

2.4 Λιπίδια

Ορισμένες μελέτες παρατήρησης δείχνουν μια συσχέτιση ανεπάρκειας βιταμίνης D με χαμηλότερη πυκνότητα HDL και υψηλότερα τριγλυκερίδια, καθώς και υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης E . Δεδομένου αυτού, μια μεγάλη προοπτική αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D και των λιπιδίων του αίματος έδειξε σημαντική συσχέτιση των χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης D με την υπερχοληστεριναιμία . Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι τα αποτελέσματα για τη βιταμίνη D και τα λιπίδια του αίματος έχουν μεγάλη διακύμανση και επηρεάζονται από τους συγχυτικούς παράγοντες , τη σχέση βιταμίνης D και παχυσαρκίας.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα λιπίδια του αίματος σε ορισμένες RCTs έφεραν αντιφατικά στοιχεία. Τα ευρήματα ποικίλλουν, με την πλειοψηφία των μελετών να αναφέρει ότι η βιταμίνη D έχει σημαντική επίδραση στα λιπίδια του αίματος σε σύγκριση με την ομάδα placebo (Vierucci et al. 2014).

Αυτά τα πρόσφατα αποτελέσματα εντείνουν τη σχέση ανεπάρκειας βιταμίνης D και ενός δυσμενούς λιπιδαιμικού προφίλ. Παρ'όλα αυτά, δεν μπορούμε να οδηγηθούμε σε ένα τελικό συμπέρασμα δεδομένου ότι μεγάλες και καλά σχεδιασμένες RCTs εξακολουθούν να λείπουν σε αυτόν τον τομέα, καθώς επίσης πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν και το γεγονός ότι υπάρχουν και μη δημοσιευμένα αποτελέσματα που υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D δεν έχει άμεση αλληλεπίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ (Sogomonian et al. 2016).

2.5 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία / Αθηροσκλήρωση

Δεδομένου ότι οι VDR εκφράζονται επίσης στο αγγειακό σύστημα, οδηγούμαστε στην υπόθεση ότι η βιταμίνη D μπορεί επίσης να προστατεύσει από αγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, ορισμένες υποθετικές αγγειοδιασταλτικές δράσεις της βιταμίνης D μπορεί να μεσολαβούν με την αύξηση της παραγωγής νιτρικού οξέος (NO), αναστέλλοντας το σχηματισμό μακροφάγων αφρωδών κυττάρων ή μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό συμβαδίζει με τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης, οι οποίες έδειξαν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, καθώς και αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία (Zhang et al. 2015).

Τα κλινικά δεδομένα από τις RCTs σχετικά με τις επιδράσεις της βιταμίνης D σε αγγειακές παθήσεις είναι ελάχιστα και με ασαφή αποτελέσματα. Ωστόσο, πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σχετικά με τη βιταμίνη D και την ενδοθηλιακή λειτουργία από μερικές κι όχι όλες τις RCTs που δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου (Vitezova et al. 2015).

3. Μελέτες για βιταμίνη D και καρδιαγγειακό κίνδυνο

Από το 1981 που όπως προαναφέρθηκε, ο Scragg βρήκε μια αντίστροφη σχέση καρδιαγγειακής θνησιμότητας και UVB ακτινοβολίας, αρκετές, αλλά όχι όλες, μελέτες παρατήρησης που δημοσιεύθηκαν υποδεικνύουν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητα. Ακόμη και ασυμπτωματική στεφανιαία νόσος συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με διαβήτη τύπου 2 (προσαρμοσμένος λόγος πιθανότητας (OR) 2,9, 95% CI 1,02-7,66), όπως παρατηρήθηκε σε πρόσφατη μελέτη παρατήρησης.

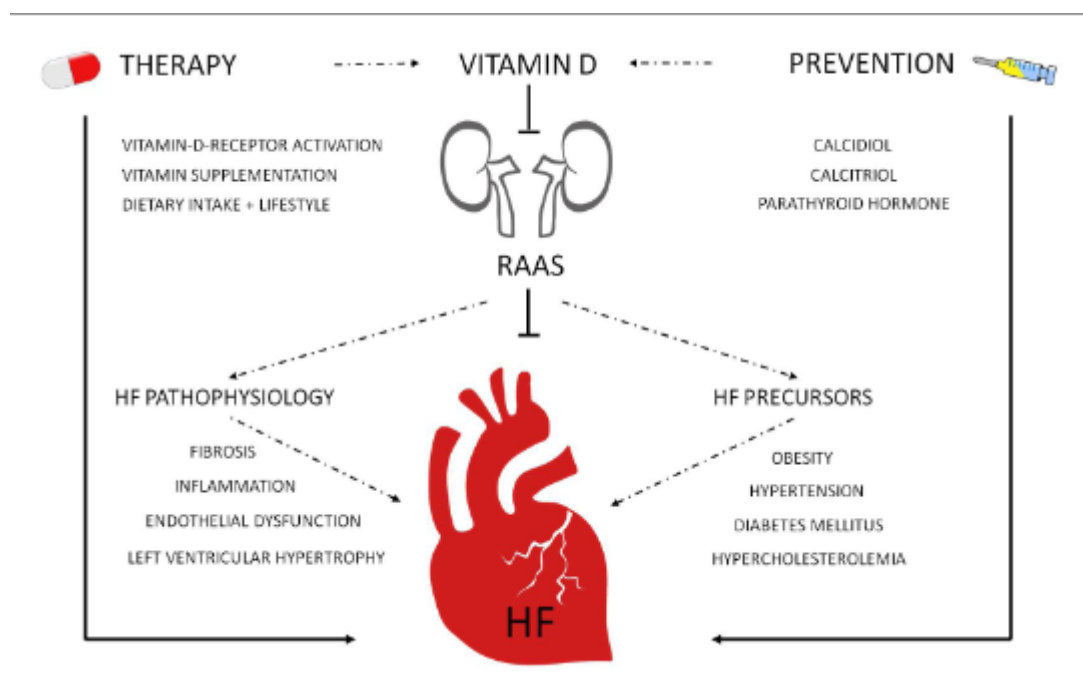
Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), και μια σημαντική αντίστροφη η σχέση των επιπέδων 25 (OH) D και της μήτρας-μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 (MMP-9), ένας δείκτης για ανασύνθεση του μυοκαρδίου μετά από

OEM . Επίπεδα βιταμίνης D επίσης φαίνεται να προβλέπουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από οξεία επεισόδια μυοκαρδίου και καρδιακή χειρουργική επέμβαση, υποδεικνύοντας υψηλότερο κίνδυνο για ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, όπως αναφέρθηκε στις πρόσφατες δημοσιεύσεις (Leung et al. 2017).

Τα δεδομένα από προοπτικές μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο Chowdhury et al. 2016 διεξήγαγε μετα-ανάλυση επτά μελετών, συμπεριλαμβανομένων 47.809 ατόμων και 926 αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) , σύμφωνα με την οποία , ο κίνδυνος ΑΕΕ ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα 25 (OH) D σε σύγκριση με εκείνα με ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D . Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύονται με παρόμοια αποτελέσματα που προέκυψαν από άλλη μετα- ανάλυση κατά τη σύγκριση χαμηλών και υψηλών επιπέδων βιταμίνης D. Στην πρόσφατη μεγαλύτερη μετα-ανάλυση που αφορά τα επίπεδα 25(OH)D και καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο Wang et al.2015 θα μπορούσε να παρουσιάσει ένα προσαρμοσμένο RR 1,52 (95% CI 1,30-1,77) για το σύνολο CVD κατά τη σύγκριση των χαμηλότερων έως τις υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης 25 (OH) D . Οι συγγραφείς εξέτασαν 19 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 65.994 ασθενών και 6123 περιπτώσεων CVD. Ο κίνδυνος για αύξηση του κινδύνου CVD κατά τη μείωση των επιπέδων των 25 (OH) D ισχύει για επίπεδα 25 (OH) D από 20 έως 60 nmol / L, με οριακά σημαντική συγκέντρωση RR 1,03 ανά μείωση των 25 nmol / L 25 (OH) D [12]. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχουν αναφερθεί όλες οι μεμονωμένες μελέτες σχετικά με μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων 25 (OH) D και αυξημένου κινδύνου CVD .

Κατά την εξέταση αυτών των προαναφερθέντων μετα-αναλύσεων, πρέπει να έχουμε κατά νου ότι αυτές οι παρατηρήσεις θα μπορούσαν επίσης να επηρεαστούν από συγχυτικούς παράγοντες, όπως η μειωμένη κινητικότητα και η σωματική δραστηριότητα σε χρόνιους ασθενείς, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη έκθεση στον ήλιο και μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D. Άλλοι συγχυτικοί παράγοντες, όπως αυξημένη ηλικία ή υψηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας, καθώς και PTH, ρενίνη, ασβέστιο και φώσφορο, δεν μπορούν να αποκλειστούν με βεβαιότητα εφόσον συμπεριλαμβάνονται στις περισσότερες δοκιμαστικές αναλύσεις (Leung et al. 2017).

4. Συμπληρώματα βιταμίνης D και καρδιαγγειακός κίνδυνος



Εικόνα 6. Παράγοντες σχετικοί με τη βιταμίνη D που θα μπορούσαν ενδεχομένως να τροποποιήσουν την ανάπτυξη και / ή εξέλιξη καρδιακής ανεπάρκειας, RAAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Υπάρχουν μόνο λίγες RCT μελέτες που έχουν αξιολογήσει καρδιαγγειακά αποτελέσματα, και δεδομένου ότι όλες οι αντίστοιχες μεγάλες RCT μελέτες σχεδιάστηκαν για να μελετήσουν τις επιδράσεις της βιταμίνης D στην υγεία των οστών, επομένως ο σχεδιασμός τους δεν ήταν κατάλληλος για να προκύψουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για την συσχέτιση της με καρδιαγγειακούς δείκτες (Shafinaz et al. 2016).

Από την άλλη, λίγες RCTs εκτίμησαν την επίδραση συμπληρωμάτων βιταμίνης D σε καρδιαγγειακές παθήσεις με μικτά αποτελέσματα, από μετα-αναλύσεις των οποίων προκύπτει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές τάσεις για μειωμένα περιστατικά καρδιαγγειακών σε ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν placebo. Βέβαια, σημαντικό ρόλο σ αυτό έπαιξε και το γεγονός ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D συνδυάστηκαν πολύ συχνά με την πρόσληψη ασβεστίου, καθιστώντας δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ειδικά αν ληφθεί υπ' όψιν ότι η πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη μετα-ανάλυση (Vizzardì et al. 2015).

Δεδομένου ότι τα καρδιαγγειακά είναι παγκοσμίως η κύρια αιτία θανάτου, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι σε μια ανασκόπηση Cochrane και μετα-ανάλυση σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες

μελέτες από το 2011, προέκυψε από τον Bjelakovic et al. ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D οδηγούν σε μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας (RR 0,94, 95% CI 0,91-0,98) σε σύγκριση με τις ομάδες placebo . Οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι 161 άτομα πρέπει να αντιμετωπίζονται για να αποφευχθεί ένας επιπλέον θάνατος . Αυτά τα αποτελέσματα προέρχονται κυρίως από RCTs σε ηλικιωμένα άτομα κι έρχονται σε συμφωνία με αρκετές μελέτες παρατήρησης που υποδηλώνουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα, ιδιαίτερα στον πληθυσμό τρίτης ηλικίας. Τα ευρήματα αυτά, θα πρέπει, ωστόσο, να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι στους ηλικιωμένους μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα. Επιπλέον, πρέπει επίσης να υπογραμμιστεί ότι η μελέτη του Sanders et al .2016 έδειξε ότι η υψηλή δόση συμπληρώματος βιταμίνης D προκάλεσε αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης, αποτέλεσε η ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας, ώστε να αξιολογηθεί η επίπτωση που έχουν τα επίπεδα της βιταμίνης D στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποσκοπώντας σε πιθανά ευρήματα που θα λειτουργήσουν θετικά ως προς τη πρόληψη ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων στο μέλλον.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Για τον σκοπό της μελέτης αυτής, πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση για κλινικές κι επιδημιολογικές μελέτες , στη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE, για τη τελευταία δεκαετία, δηλαδή από το 2007 έως και το 2017. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση και σχετικών ανασκοπήσεων για την τελευταία πενταετία καθώς και συμπληρωματική αναζήτηση των παραπομπών τους.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: CVD risk factors, vitamin D ,metabolic pathways, vitamin D in CVD ,prevention, nutrition.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Η στρατηγική αναζήτησης σχεδιάστηκε να συμπεριλαμβάνει και να εστιάζει σε τρία βασικά στοιχεία: α) πληθυσμός (ενήλικες και τρίτη ηλικία), β) ποικιλία ερευνών παρέμβαση (κλινικές μελέτες, παρεμβάσεις κλπ), γ) αποτέλεσμα (π.χ. επιπτώσεις χαμηλής βιταμίνης D στα καρδιαγγειακά). Οι μελέτες θα πρέπει να στοχεύουν στη πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και θα πρέπει να αναφέρουν τις επιπτώσεις στην υγεία, την αλλαγή σε συμπεριφορές, την καρδιαγγειακή κατάσταση, παράπλευρους πιθανούς κινδύνους και και εργαστηριακές μετρήσεις

(πχ δείκτες λιπιδαιμικού προφίλ, βιταμίνη D). Επιπλέον, μελέτες που αφορούν την υλοποίηση, τη σκοπιμότητα, την εφαρμοσιμότητα ή τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων έγιναν δεκτές για περαιτέρω αξιολόγηση. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν αποκλειστικά στην Αγγλική γλώσσα.

Δεν τέθηκαν περιορισμοί ως προς το σχεδιασμό της μελέτης, τη διάρκεια, την περίοδο παρακολούθησης, τις στρατηγικές παρέμβασης, την κατάσταση ελέγχου και την γεωγραφική τοποθεσία .

Εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα κριτήρια αποκλεισμού:

- α) συνδυαστικές μελέτες που είχαν πολλούς συγχυτικούς παράγοντες .
- β) παρεμβάσεις που δεν ήταν σχεδιασμένες για πρωτογενή πρόληψη.
- γ) μελέτες που δεν ανέφεραν αποτελέσματα, όπως αλλαγές σε καρδιαγγειακούς δείκτες .

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Με τη βοήθεια του προγράμματος διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών EndNote X7, έγινε συγχώνευση όλων των αποτελεσμάτων της αναζήτησης από τις διάφορες πηγές και αφαίρεση των διπλότυπων (duplicates).

Στη συνέχεια έγινε έλεγχος των τίτλων των περιλήψεων όλων των αναφορών κι απομόνωση των δυνητικά κατάλληλων μελετών κι ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους. Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, απομονώθηκαν.

ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

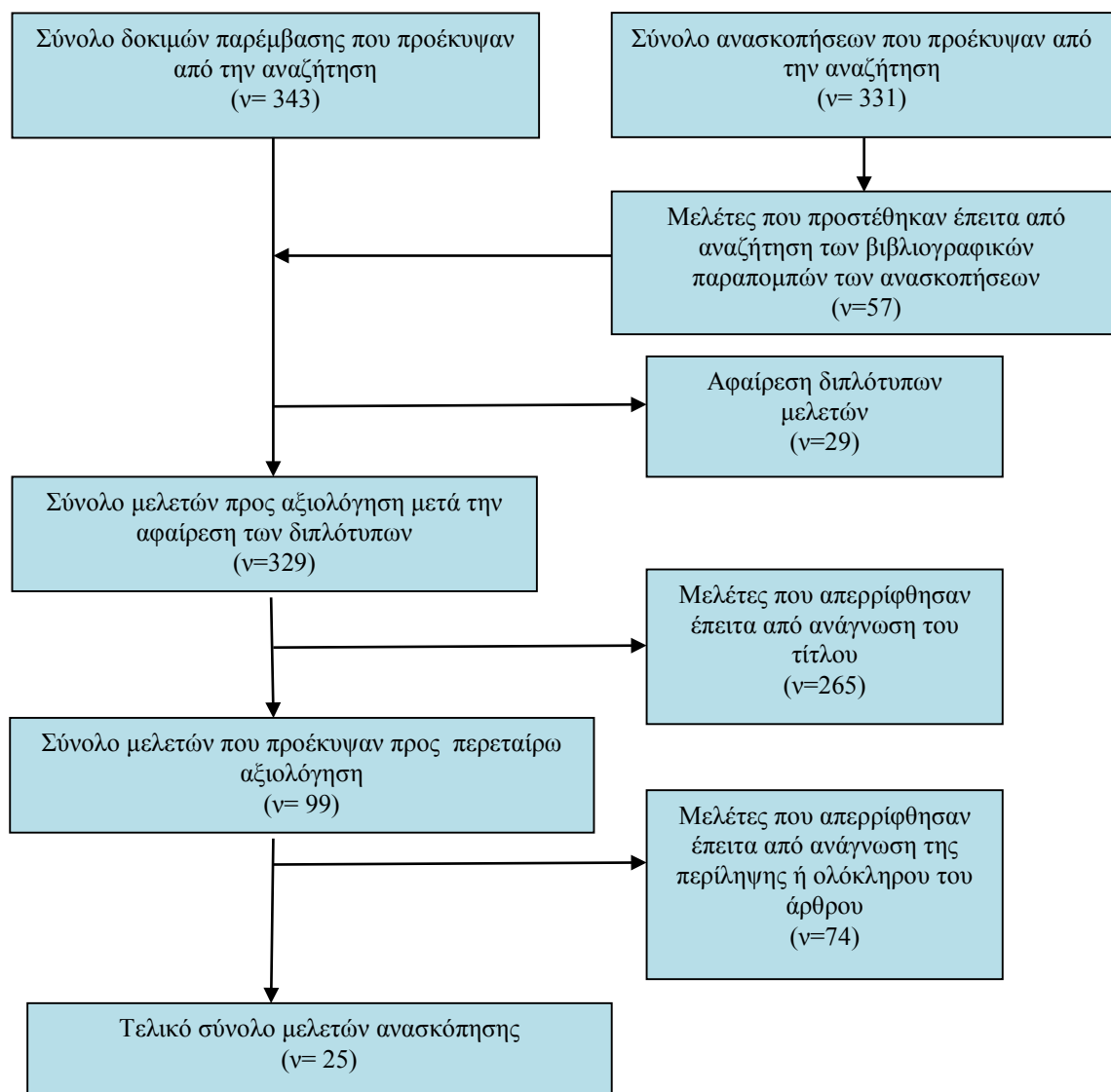
Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν για την ανασκόπηση των χαρακτηριστικών των συμπεριλαμβανόμενων μελετών αναφέρονται σε συνοπτικούς πίνακες. Τα δεδομένα που εξήχθησαν περιελάμβαναν α) τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης (διάρκεια, έτος δημοσίευσης, αριθμός συμμετεχόντων..) β) τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων , γ) τα καταληκτικά σημεία

ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Λόγω της ετερογένειας των μελετών σε σχέση με τον σχεδιασμό των μελετών, τις παρεμβάσεις, τους συμμετέχοντες, τις μετρήσεις και τα αποτελέσματα, δεν διεξήχθη μετά-ανάλυση για να εκτιμηθεί το συνολικό μέγεθος επίδρασης. Τα ευρήματα επομένως κατέληξαν να χρησιμοποιηθούν για μια περιγραφική συστηματική ανασκόπηση, στην οποία αξιολογήθηκαν τα επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων, ως προς τα αποτελέσματα (πχ ανθρωπομετρικές και εργαστηριακές μετρήσεις), ως προς τον τύπο των μελετών, ως προς την εμπλοκή άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων και ως προς την ηλικία του πληθυσμού

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ



Γράφημα : Γράφημα ροής διαδικασίας ανασκόπησης βιβλιογραφικών αναφορών.

Η διαδικασία επιλογής των μελετών της ανασκόπησης, φαίνεται συνοπτικά στο [γράφημα]. Η αρχική αναζήτηση της βάσης δεδομένων απέδωσε 343 δημοσιεύσεις δοκιμών παρέμβασης και 331 ανασκοπήσεις. Από τον έλεγχο των βιβλιογραφικών παραπομπών των ανασκοπήσεων, προστέθηκαν επιπλέον 57 δοκιμές παρέμβασης. Κατόπιν της αφαίρεσης διπλότυπων μελετών με τη βοήθεια του προγράμματος EndnoteX7, προέκυψαν 329 άρθρα προς αξιολόγηση. Μετά από την αναθεώρηση των τίτλων και των περιλήψεων ή και των δύο, το σύνολο μειώθηκε στις 99

δημοσιεύσεις. Μετά από την πλήρη επανεξέταση των 99 άρθρων, 74 δημοσιεύσεις εξαιρέθηκαν επειδή δεν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια ένταξης.

Οι περισσότερες αποκλεισμένες δημοσιεύσεις ήταν μελέτες που δεν είχαν άμεση σύνδεση με τις επιπτώσεις της βιταμίνης D στην καρδιαγγειακή υγεία ή δεν ήταν σχεδιασμένες για πρωτογενή πρόληψη. Επίσης μελέτες που περιέγραφαν μόνο το θεωρητικό πλαίσιο της παρέμβασης, χωρίς να αναφέρουν αποτελέσματα ή που αυτά αναμενόταν, αποκλείστηκαν.

Πίνακας 1:Καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω έλλειψης βιταμίνης D και πιθανοί μηχανισμοί σε διαφορετικούς πληθυσμούς

Συγγραφείς	Έτος δημοσίευσης	Αριθμός συμ/χόντων	Καρδιαγγειακές νόσοι	Πιθανοί μηχανισμοί
Hansen et al.	2017	113	Καρδιαγγειακές επιπλοκές οφειλόμενες σε διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος	Καρδιακή εξασθένηση του παρασυμπαθητικού
Kim et al.	2015	20440	Υπέρταση	Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγιοτενσίνης αλδοστερόνης
Sogomonion et al.	2016	9399	Στεφανιαία Νόσος	Υψηλότερες τιμές ασβεστίου στεφανιαίας αρτηρίας, διαταραχές ενδοθηλιακής λειτουργίας
Roy et al.	2015	240	OEM	Παχυσαρκία και Υπερχοληστεριναιμία,
Rapson et al.	2017	11789	Περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια	διαταραχές ενδοθηλιακής λειτουργίας
Leung et al.	2017	3458	Εγκεφαλικό	Αθηροσκλήρωση
Ozean et al.	2015	227	Κολπική Μαρμαρυγή	Αρτηριακή Υπέρταση
Lee et al.	2015	2880	Μεταβολικό σύνδρομο και Διαβήτης	Ενεργοποίηση συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης αλδοστερόνης
Lutsey et al.	2015	12215	Καρδιακή ανακοπή	Παρουσία του αλληλόμορφου rs7041 G σε πληθυσμό της λευκής φυλής
Pilz et al.	2010	3257	Καρδιακή ανακοπή	Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D συνδέονται

				υψηλότερο αριθμός θανάτων λόγω HF.
Watson et al.	2010	386	Άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη CVD	Τα επίπεδα 1,25 (OH)D2 είναι αντιστρόφως συσχετισμένα με την έκταση αγγειακής ασβεστοποίησης στην ομάδα υψηλού κινδύνου ($p = 0,05$).
Boxer et al.	2014	60	Άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη CVD	Τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με χαμηλή ικανότητα αερόβιας άσκησης και μεγαλύτερη αδυναμία
Kilkinen et al.	2013	6219	OEM και Υγιείς ομάδες	Σημαντική μείωση 25(OH) D3 σε ασθενείς με HF, σε σύγκριση με την ομάδα υγιούς πληθυσμού . Ο τρόπος ζωής και παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα 25 (OH) D3 επίπεδα (όπως χαμηλή φυσική δραστηριότητα, διαμονή σε μεγάλες πόλεις, χαμηλή συχνότητα καλοκαιρινών διακοπών ,είναι πιο συχνές δε ασθενείς με έμφραγμα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αν και ο ακριβής μηχανισμός που περιγράφει την επιρροή της βιταμίνης D σχετικά με την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου εξακολουθεί να βρίσκεται σε συζήτηση, υπάρχει η πεποίθηση ότι τα καρδιακά, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης δέχεται θετικές επιδράσεις της βιταμίνης D. Θα μπορούσε να είναι πιθανότητα ότι η μεταβολή στα επίπεδα της βιταμίνης D οδηγεί σε αύξηση παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο πιθανώς λόγω της έλλειψης θετικών ανατροφοδοτήσεων από αυτή τη βιταμίνη (Πίνακας 1).

Καρδιαγγειακές επιπλοκές οφειλόμενες σε διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D επηρεάζει άμεσα την καρδιαγγειακή υγεία και τον σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας λόγω διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Πιστεύεται ότι οι πυρήνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος του μέσου εγκεφάλου και του εγκεφάλου έχουν άφθονους υποδοχείς βιταμίνης D οι οποίοι είναι σημαντικό ότι δεν σχετίζονται με το ασβέστιο στη ρύθμιση των λειτουργιών του ΑΝΣ. Έχει βρεθεί σε μελέτες πάνω σε ποντίκια ως πειραματόζωα, ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D ομαλοποιούν τα χαλαρωτικά και υπερπολωτικά αποτελέσματα της ακετυλοχολίνης που έχουν στις υπερτασικές αρτηρίες τους, υποδηλώνοντας ένα μηχανισμό που θα μπορούσε να βοηθήσει η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό με στόχο τη διατήρηση του καρδιακού αυτόνομου τόνου. Σε άλλη, παρόμοια μελέτη (Zoni-Berisso et al. 2014), βρέθηκε ότι οι υποδοχείς βιταμίνης D των ποντικών, έδειξαν γρήγορη συστολή και χαλάρωση υποθέτοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ότι η βιταμίνης D επηρεάζει άμεσα τη συσταλτικότητα του καρδιακού μυ. Δεδομένα από τη μελέτη NHANES από 27.153 κι ο Scragg et al. 1981 ανέφεραν ότι τα άτομα που έχουν επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 10 ng / mL παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο καρδιακό ρυθμό και συστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με εκείνους που έχουν επίπεδα βιταμίνης D από 25 έως 35 ng / mL ή περισσότερο. Οι Hansen et al. 2017 επίσης βρήκαν μείωση της καρδιακής αυτόνομης απόκρισης σε διαβητικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα Vit D.

Βιταμίνη D και Υπέρταση

Η επίδραση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση μελετήθηκε σε πολυάριθμες κλινικές δοκιμές μεταξύ διαφόρων μελετών πληθυσμών και σε διαφορετικές δόσεις. Μια πρόσφατη μεταανάλυση από τους Beveridge et al. 2015 σχετικά με τις επιπτώσεις των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην υπέρταση, δεν διαπίστωσε καμία επίδραση σε διάφορες

υποομάδες ασθενών και επομένως δε συστήνεται η χορήγηση βιταμίνης D στα πλαίσια της θεραπείας της υπέρτασης. Μια άλλη ανάλυση με τα ίδια αποτελέσματα έδειξε ότι συσχετίστηκαν υψηλότερες πιέσεις αίματος με υψηλά επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης, αλλά όχι με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D.

Από την άλλη πλευρά, σε μια μελέτη που αξιολόγησε τέσσερις μεγάλες προοπτικές μελέτες, βρέθηκε ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό ήταν πράγματι αντιστρόφως ανάλογα σχετιζόμενα με κίνδυνο υπέρτασης. Οι cross – sectional αναλύσεις των δεδομένων από την NHANES-III δείχνουν επίσης ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συσχετίζονται με υψηλότερες αρτηριακές πιέσεις.

Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να είναι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης βιταμίνης D και δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος σε υπερτασικούς ασθενείς. Την ίδια άποψη ενισχύει κι άλλη μελέτη από την οποία προέκυψε ότι η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D για μικρό χρονικό διάστημα είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος και διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η δραστική μορφή 1,25(OH)D, μειώνει την έκφραση του γονιδίου ρενίνης μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από τον υποδοχέα της βιταμίνης D, μειώνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις ρενίνης και αγγειοτενσίνης (Rapson et al.2017; Roy et al. 2015; Shafinaz et al. 2016; Vierucci et al. 2014; Witte et al. 2016).

Βιταμίνη D και αγγειακή λειτουργία ενδοθηλίου

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D επηρεάζει τις αγγειακές ενδοθηλιακές λειτουργίες επηρεάζοντας την αγγειακή δυσκαμψία, οξειδωτικό στρες, προφλεγμονώδη απόκριση, συσσώρευση αιμοπεταλίων και σύνθεση νιτρικών οξέων. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακές νόσους. Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Από την ανασκόπηση της σχετικής διαθέσιμης βιβλιογραφίας, προέκυψε ότι η βιταμίνη D καταστέλλει τη φλεγμονή μέσω διαφορετικών οδών, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της προσταγλανδίνης, των 2 οδών κυκλοοξυγενάσης, και την ρύθμιση μέσω των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι Chen et al.2015 βρήκαν, σε 348 ασθενείς που παραπέμφθηκαν για στεφανιαία αγγειογραφία, συσχέτιση χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και υψηλών δεικτών φλεγμονής. Οι Sogomonion et al.2016 επίσης παρατήρησαν υψηλότερες τιμές ασβεστίου στεφανιαίας αρτηρίας και διαταραχές των ενδοθηλιακών λειτουργιών στους νεοδιαγνωσμένους ασθενείς της μελέτης με στεφανιαία νόσο. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο υψηλότερος μέσος όγκος αιμοπεταλίων σχετίζεται με αρτηριακές και φλεβικές παθήσεις όπως στεφανιαία νόσο, φλεβική θρομβοεμβολή, κι εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, η βιταμίνη D αποκαθιστά την καλή λειτουργία του

ανοσοποιητικού συστήματος μειώνει την έκφραση των διαφόρων μορίων προσκόλλησης συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια για φυσιολογικές ενδοθηλιακές λειτουργίες σε τέτοια άτομα.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο κοινή μορφή καρδιακής αρρυθμίας, που επηρεάζει περίπου το 2% του πληθυσμού με υψηλό επιπολασμό στους ηλικιωμένους. Ο μηχανισμός της κολπικής μαρμαρυγής, συμπεριλαμβάνει τη διαρθρωτικής και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των υπερτροφικών αρτηριών, ίνωση ή ακόμη και απόπτωση. Σε διάφορες case-control μελέτες, οι ερευνητές βρήκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στην ομάδα με τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή απ' ό,τι στην ομάδα που δεν υπέφεραν από κολπική μαρμαρυγή. Πιθανός μηχανισμός θεωρούνται αυξημένα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και η μεγαλύτερη αριστερή κολπική διάμετρος μαζί με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στους πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή. Μελέτη σε πληθυσμό Κινέζων με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ($<20 \text{ ng / mL}$) έχουν διπλάσια συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με την ομάδα έλεγχου. Ωστόσο τα ευρήματα της Rotterdam Study είναι σε αντίθεση με τα παραπάνω αμφισβητώντας τη συσχέτιση χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και κολπικής μαρμαρυγής (Vitezova et al. 2015; Vizzardi et al. 2015; Zhang et al. 2015; Witte et al. 2016; Strand et al. 2013; Tamez et al. 2013; Holick et al. 2016; Leung et al. 2017).

Βιταμίνη D και μεταβολικό σύνδρομο

Αυξημένη είναι η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης D σε βιομηχανικές χώρες οι οποίες μπορεί να προκληθούν από καθιστική ζωή, κατανάλωση πρόχειρου φαγητού, λιγότερες υπαίθριες δραστηριότητες και μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως. Όλοι αυτοί οι παράγοντες λειτουργούν με τη μείωση της ενδογενούς βιταμίνης A. Κατ' επέκταση, οι ερευνητές βρήκαν ότι η μείωση των επιπέδων βιταμίνης D και η αύξηση του σωματικού λίπους και βάρους, καθιστούν αυτά τα άτομα επιρρεπή σε ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία συμπεριλαμβανομένων και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Pereira-Santos et al. 2016; Lee et al. 2015; Leung et al. 2017; Lutsey et al. 2015; Maple-Brown et al. 2014; Martínez-Miguel et al. 2014; Naeem et al. 2011).

Η συγκέντρωση στον ορό της 25-(OH) D, βρέθηκε να είναι χαμηλή σε πολλές μελέτες παχύσαρκων ενηλίκων και παιδιών. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και ποσοστό σωματικού λίπους. Η εξήγηση αυτής της σύνδεσης ήταν η εναπόθεση βιταμίνης D στους υποδόριους λιπώδεις ιστούς του σώματος και ως συνέπεια αυτής, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα (Rapson et al. 2017; Skversky et al. 2011; Roy et al. 2015; Shafinaz et al. 2016; Vierucci et al. 2014; Witte et al. 2016; Tamez et al. 2013).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι πιθανό να είναι πολύ σημαντική καθώς αντισταθμιστικός υπερπαραθυρεοειδισμός παρατηρείται σε τέτοια παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα παραθυρεοειδικών ορμονών ήταν θετικά, και η συγκέντρωση βιταμίνης D ήταν αρνητικά, συνδεδεμένα με την κατάσταση βάρους σε παιδιά δημοτικού. Δεδομένου ότι ομαλοποιήθηκαν οι αλλαγές μετά από απώλεια βάρους, οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτές οι αλλαγές ήταν συνέπειες κι όχι βασικές αιτίες παχυσαρκίας (Vitezova et al. 2015; Vizzardi et al. 2015; Zhang et al. 2015; Witte et al. 2016; Strand et al. 2013; Tamez et al. 2013)

Γίνεται όλο και πιο σαφές ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και ότι μπορεί να οδηγήσει σε αρκετά αρνητικά κλινικά και βιοχημικά αποτελέσματα που οδηγούν σε διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά, όπως έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες. Η έρευνα από τους Lee et al. 2015 έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό σε παιδιά και εφήβους είχαν θετική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας νηστείας, υπέρτασης και μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της Κορέας. Αυτοί οι ερευνητές υποθέτουν ότι εκείνοι που είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με εκείνους που είχαν επαρκείς ποσότητες βιταμίνης D. Επιπλέον, τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό ήταν αντιστρόφως συσχετιζόμενα με την HbA1c ανεξάρτητα από το σωματικό λίπος, γεγονός που συνεπάγεται υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχής μεταβολισμού γλυκόζης σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Ενώ σε άλλη έρευνα (Witte et al. 2016), η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D 2000 IU ανά ημέρα σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, επί ένα χρόνο, οδήγησε σε βελτίωση των διαφόρων καρδιομεταβολικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων τη συστολική αρτηριακή πίεση, ινσουλίνη πλάσματος και ινσουλινοαντίσταση. Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να επηρεάσει την ινσουλινοευαισθησία. Θεωρείται ότι οι μειωμένες συγκεντρώσεις της προκαλούν αύξηση των επιπέδων παραθυρεοειδούς ορμόνης, γεγονός που με τη σειρά του επηρεάζει την ινσουλινοευαισθησία με ρύθμιση των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων ελεύθερου ασβεστίου σε κύτταρα-στόχους. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην δράση της ινσουλίνης με τη διέγερση της έκφρασης των υποδοχέων ινσουλίνης, βελτιώνοντας την ανταπόκριση στην ινσουλίνη για τη μεταφορά γλυκόζης και για απευθείας δράση στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Σε μια συγκριτική μελέτη που διεξήχθη στην Τουρκία βρέθηκαν, χαμηλότερα επίπεδα 25 (OH) D, υψηλότερη μέση περιφέρειες, λιπαρές μάζες, επίπεδα νηστείας νηστείας και HbA1C, και επίπεδα PTH σε παχύσαρκες ομάδες. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα άτομα αυτά όχι μόνο εμφάνισαν βλάβες στα β-κύτταρα του παγκρέατος προκαλώντας μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη,

αλλά είχαν επίσης κι αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης και μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με εκείνους που είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D (Rapson et al. 2017; Roy et al. 2015; Shafinaz et al. 2016; Vierucci et al. 2014; Witte et al. 2016)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αν και λίγοι ερευνητές δεν δέχτηκαν αυτή τη σκέψη και πίστευαν ότι συγχυτικοί παράγοντες όπως δημογραφικοί, τρόπος ζωής, κοινωνικοί και μεταβολικοί παράγοντες και η αλληλεξάρτηση τους, μπορούν να επηρεάσουν ως προς την εξαγωγή ενός συνολικά αποδεκτού συμπερασμάτος. Επίσης, στις διαφωνίες μεταξύ τη επιστημονικής κοινότητας, συμβάλλουν, η έλλειψη παρακολούθησης σε κάποιες μελέτες και η διαφορά των τιμών αναφοράς της βιταμίνης D δημιουργώντας ερωτηματικά όσον αφορά τα επαρκή επίπεδα πρόσληψης που υποδεικνύουν οι σχετικοί οργανισμοί. Συνεπώς, δεν υπάρχει επί του παρόντος καθολική κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση και τη συμβολή της βιταμίνης D στη διαδικασία θεραπείας καρδιαγγειακών νοσημάτων. Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση των επιπέδων βιταμίνης D ως δείκτη ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής, και την προώθηση της τροποποίησης του τρόπου ζωής των ατόμων, δηλαδή περισσότερων η έκθεση στο φως του ήλιου, έλεγχος βάρους, αύξηση σωματικής δραστηριότητας, υιοθέτηση ισορροπημένης διατροφής, διακοπή καπνίσματος και όλους τους τροποποιήσιμους παράγοντες που επηρεάζουν τόσο τα επίπεδα της βιταμίνης D όσο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abdollahzadeh R, Fard MS, Rahmani F, Moloudi K, Kalani BS, Azarnezhad A.(2016).Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case control study.J Neurol Sci ;367:148-51.

Afshari L, Amani R, Soltani F, Haghighizadeh MH, Afsharmanesh MR.(2015). The relation between serum Vitamin D levels and body antioxidant status in ischemic stroke patients: A case-control study. Adv Biomed Res 4:213.

Alkerwi A, Sauvageot N, Gilson G, Stranges S. (2015). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency and insufficiency in Luxembourg adults: Evidence from the observation of cardiovascular risk factors (ORISCAV-LUX) study. Nutrients , 7: 6780-96.

Al-Shaikh AM, Abaalkhail B, Soliman A, Kaddam I, Aseri K, Al-Saleh Y, et al.(2016). Prevalence of vitamin D deficiency and calcium homeostasis in Saudi children and adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol ,8:461-7.

Alsuwadia AO, Farag YM, Al-Sayyari AA, Mousa DH, Alhejaili FF, Al-Harbi AS, et al. (2013) Prevalence of vitamin D deficiency in Saudi adults. Saudi Med J , 34:814.

Backhouse, E. V., McHutchison, C. A., Cvorov, V., Shenkin, S. D., & Wardlaw, J. M. (2017).Early life risk factors for cerebrovascular disease: A systematic review and metaanalysis. Neurology, 88(10), 976-984. doi: 10.1212/wnl.0000000000003687

Baggerly CA, Cuomo RE, French CB, Garland CF, Gorham ED,Grant WB, et al. Sunlight and vitamin D: Necessary for public health. J Am Coll Nutr 2015;34:359-65.

Baker CP, Kulkarni B, Radhakrishna KV, Charyulu MS, Gregson J, Matsuzaki M, et al.(2015). Is the association between vitamin D and CVD risk confounded by obesity Evidence from the Andhra Pradesh children and parents study (APCAPS). PLoS One

Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. (2015). Effect of Vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual. Patient data. *JAMA Intern Med* ,175:745-54

Bijker, R., & Agyemang, C. (2016). The influence of early-life conditions on cardiovascular disease later in life among ethnic minority populations: a systematic review. *Intern Emerg Med*, 11(3), 341-353. doi: 10.1007/s11739-015-1272

Bosworth C, de Boer IH.(2013). Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol.*, 33(2):158-68.

Bressendorff I, Brandi L, Schou M, Nygaard B, Frandsen NE, Rasmussen K, et al.(2016). The effect of high dose cholecalciferol on arterial stiffness and peripheral and central blood pressure in healthy humans: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 11:e0160905.

Brewer LC, Michos ED, Reis JP.(2011). Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*, 12:54-60.

Casagrande S.S., Menke A, Cowie CC.(2016). Cardiovascular risk factors of adults age 20-49 years in the United States, 1971-2012: A series of cross-sectional studies. *PLoS One*,11:e0161770.

Cure MC, Cure E, Yuce S, Yazici T, Karakoyun I, Efe H.(2014). Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med* ,34:98-103.

Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC.(2013). High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*,36:260-6.

De Jong AM, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Van Gelder IC, et al.(2011). Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*,89:754-65.

Guessous I. (2015). Role of Vitamin D deficiency in extraskeletal complications: predictor of health outcome or marker of health status? *Biomed Res Int*. 563403.

Hansen CS, Fleischer J, Vistisen D, Ridderstrale M, Jensen JS, Jorgensen ME.(2017). High and low vitamin D level is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in people with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med* ,34 :364-71.

Hartley M, Hoare S, Lithander FE, Neale RE, Hart PH, Gorman S, et al.(2015)
Comparing the effects of sun exposure and vitamin D supplementation
on vitamin D insufficiency, and immune and cardio-metabolic function:
The sun exposure and vitamin D supplementation (SEDS) study. BMC
Public Health,15:115.

Holick MF.(2016). Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible
light, infrared radiation and vitamin D for health. Anticancer Res, 36:1345-56.

Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al.(2014). A systematic review of
vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr .111: 23-45

Kim SH, Oh MK, Namgung R, Park MJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in
Korean adolescents: Association with age, season and parental vitamin D status. Public Health
Nutr 2014;17:122-30.

King L, Dear K, Harrison SL, van der Mei I, Brodie AM, Kimlin MG,
et al.(2016). Investigating the patterns and determinants of seasonal variation
in vitamin D status in Australian adults: The seasonal D cohort study.
BMC Public Health,16:892.

Lee DY, Kwon AR, Ahn JM, Kim YJ, Chae HW, Kim DH, et al.(2015) Relationship between
serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risks of metabolic syndrome in children and
adolescents from Korean national health and nutrition examination survey 2008-2010. Ann
Pediatr Endocrinol Metab,20:46-52.

Leung RY, Han Y, Sing CW, Cheung BM, Wong IC, Tan KC, et al.(2017). Serum 25-
hydroxyvitamin D and the risk of stroke in Hong Kong Chinese. Thromb Haemost ,117:158-63.

Liu L, Chen M, Hankins SR, Nunez AE, Watson RA, Weinstock PJ, et al. (2012). Serum 25-
hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and CVD, and premature
mortality from all-cause in United States adults. Am J Cardiol, 110:834-9.

Lutsey PL, Michos ED, Misialek JR, Pankow JS, Loehr L, Selvin E, et al.(2015). Race and
vitamin D binding protein gene polymorphisms modify the association of 25-hydroxyvitamin D
and incident heart failure: The ARIC (Atherosclerosis risk in communities) study. JACC Heart
Fail,3:347-56.

Maple-Brown LJ, Hughes JT, Lu ZX, Jeyaraman K, Lawton P, Jones GR, et al.(2014) Serum
vitamin D levels, diabetes and cardio-metabolic risk factors in aboriginal and Torres Strait
Islander Australians. Diabetol Metab Syndr,6:78.

Martínez-Miguel P, Valdivielso JM, Medrano-Andrés D, RománGarcía

P,Cano-Peñalver JL, Rodríguez-Puyol M, et al.(2014). The active form of vitamin D calcitriol, induces a complex dual up regulation of endothelia and nitric oxide in cultured endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,pp: 307:e1085-96

Naeem Z, Almohaimeed A, Sharaf FK, Ismail H, Shaukat F, Inam SB.(2011). Vitamin D status among population of Qassim Region, Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)*,5:116-24.

Ozcan OU, Gurlek A, Gursoy E, Gereide DM, Erol C.(2015). Relation of vitamin D deficiency and new-onset atrial fibrillation among hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*,9:307-12.

Pereira-Santos M, Costa PR, Santos CA, Santos DB, Assis AM. (2016). Obesity and vitamin D deficiency: Is there an association? *Obes Rev*,17: 484-4.

Pradhan AD, Manson JE. (2015) Update on the vitamin D and omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol*.

Rapson IR, Michos ED, Alonso A, Hirsch AT, Matsushita K, Reis JP,et al.(2017). Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with incident peripheral artery disease among white and black adults in the ARIC study cohort. *Atherosclerosis*, 257:123-9.

Roy A, Lakshmy R, Tarik M, Tandon N, Reddy KS, Prabhakaran D.(2015). Independent association of severe vitamin D deficiency as a risk of acute myocardial infarction in Indians. *Indian Heart J* 67:27-32.

Sadat-Ali M, Al-Turki H, Al-Mulhim F, Al-Ali A.(2009). Vitamin D levels in healthy men in eastern Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* , 29:378-82.

Schroten NF, Ruifrok WP, Kleijn L, Dokter MM, Silljé HH, Heerspink HJ, et al.(2013). Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: An open-label, blinded end point randomized prospective trial (VitD -CHF trial). *Am Heart J* 166:357-64.

Shafinaz IS, Moy FM. (2016).Vitamin D level and its association with adiposity among multi-ethnic adults in Kuala Lumpur, Malaysia: A cross sectional study. *BMC Public Health*,16:232.

Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML.(2011). Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: Results from the national health and nutrition examination survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3838-45.

Sogomonian R, Alkhawam H, Jolly J, Vyas N, Ahmad S, Haftevani EM, et al.(2016) Serum vitamin D levels correlate to coronary artery disease severity: A retrospective chart analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*,14:977-82.

Strand E, Pedersen ER, Svingen GF, Schartum-Hansen H, Rebnord EW, Bjorndal B, et al.(2013). Dietary intake of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and risk of myocardial infarction in coronary artery disease patients with or without diabetes mellitus: a prospective cohort study. *BMC Med.* , 11:216.

Tamez H, Kalim S, Thadhani RI.(2013). Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 22:204-9.

Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al.(2012). Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*,307:674-84.

Vierucci F, Pistoia MD, Fanos M, Erba P, Saggese G.(2014). Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr*,40:54.

Vitezova A, Cartolano NS, Heeringa J, Zillikens MC, Hofman A, Franco OH, et al. (2015). Vitamin D and the risk of atrial fibrillation – The rotterdam study. *PLoS One* 10:e0125161.

Vizzardi E, Berlendis M, Sciatti E, Bonadei I, Quinzani F, Tassi G, et al.(2015). Risk assessment for a high-altitude alpinist with coronary artery disease. *Heart Lung Vessel* 7:268-70.

Wang K, Dong M, Sheng W, Liu Q, Yu D, Dong Q, et al.(2015). Expression of vitamin D receptor as a potential prognostic factor and therapeutic target in pancreatic cancer. *Histopathology* 67:386-97.

Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al(2014). Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD-the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 25:175-86.

Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD.(2010). The effect of different doses of vitamin D on markers of vascular health in patients with Type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetologia*, 53:2112-9.

Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al.(2016). Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF:The VINDICATE study. *J Am Coll Cardiol* ,67:2593-603.

Zhang W, Chen L, Zhang L, Xiao M, Ding J, Goltzman D, et al.(2015) Administration of exogenous 1,25(OH)₂D₃ normalizes over activation of the central renin-angiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice. *Neurosci Lett* 588:184-9.

Zittermann, A.; Kuhn, J., Dreier, J., Knabbe, C., Gummert, J.F, Börgermann, J. (2013). Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur. Heart J.* Vol. 34, 1358–1364.

Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S.(2014) Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* Vol. 6:213-20.