



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Βιταμίνη D στην εγκυμοσύνη



ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΣΟΦΙΑ
ΑΜΠΑΤΖΙΔΟΥ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΚΟΜΝΗΝΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018

Περίληψη

Εισαγωγή: Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται με αυξημένους κινδύνους για σοβαρές επιπλοκές αλλά και κινδύνους υγείας για τη μητέρα και το παιδί μετέπειτα. Το έμβρυο εξαρτάται εξ ολοκλήρου από τη μητέρα για την παροχή βιταμίνης D, η ανεπάρκεια της οποίας έχει συσχετισθεί με κακή εμβρυϊκή ανάπτυξη, χαμηλό βάρος γέννησης, ραχίτιδα και παιδικό έκζεμα. Ενώ οι μητέρες είναι πιθανόν να οδηγηθούν σε διαβήτη κύησης, οστικές διαταραχές, προεκλαμψία, οστεοπόρωση, υποασβεστιαμία και υπέρταση. Το υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D σε παγκόσμια κλίμακα και στον Ελληνικό πληθυσμό καθιστά αναγκαία την αναγνώριση και διερεύνηση του προβλήματος με στόχο τη σύσταση προληπτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του.

Σκοπός: Η αδρή εκτίμηση των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα εγκύων και η αποκατάσταση της ανεπάρκειας της στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου.

Μέθοδοι: Στη μελέτη αυτή, έλαβαν μέρος 97 γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ηλικίας $32,4 \pm 4,4$ έτη από τρεις διαφορετικές πόλεις (Αθήνα, Θεσσαλονίκη και Κατερίνη). Συλλέχθηκαν πληροφορίες από ιατρικούς φακέλους σχετικά με την ηλικία, BMI, αριθμός εγκυμοσύνης, κάπνισμα και μετρήσεις της 25(OH)D πριν και μετά τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των δεδομένων του δείγματος μας, χρησιμοποιήθηκε η εφαρμογή Microsoft Office Excel 2013 καθώς και το στατιστικό πρόγραμμα SPSS Statistics 21.0.

Αποτελέσματα: Το 87,6% των εγκύων παρουσίασε σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D ($21,3 \pm 9,5$ ng/ml). Συγκεκριμένα το 8% του δείγματος είχε σοβαρή έλλειψη, το 46% σοβαρή ανεπάρκεια και το 33% μετρίου βαθμού ανεπάρκεια. Στις γυναίκες που δόθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης στο αίμα από $21,4 \pm 11,3$ στο $31,6 \pm 11,8$ ng/ml (P-value <0,003). Επίσης οι έγκυες ηλικίας >30ετών είχαν μεγαλύτερη ανεπάρκεια σε σύγκριση με τις νεότερες γυναίκες ($24,4 \pm 11,6$ και $19,9 \pm 7,9$, $p < 0,005$).

Συμπέρασμα: Εν κατακλείδι οι έγκυες γυναίκες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D φαίνεται να είναι εκτεθειμένες σε πολλούς κινδύνους. Νέες οδηγίες και

συστάσεις για την βιταμίνη D κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να βελτιώσει την υγεία της μητέρας και του εμβρύου.

Λέξεις – Κλειδιά: Βιταμίνη D, Εγκυμοσύνη, Έμβρυο, προγεννητικός έλεγχος

Summary

Summary Introduction: Low Vitamin D levels during pregnancy are connected to higher risks of serious complications and health risk for the mother and subsequently for the child. The fetus depends completely on the mother to provide him with Vitamin D, while Vitamin D deficiency is connected to bad fetal development, low birth weight, rickets and baby eczema. The mother on the other hand is more likely to present gestational diabetes, bone disorder, preeclampsia, osteoporosis, hypocalcemia and hypertension. High prevalence of Vitamin D deficiency around the world as well as in Greece makes it necessary to acknowledge and investigate the problem aiming to preventative guidelines which will include correction of vitamin D levels as standard of care in pregnancy.

Aim: Assessment of 25(OH)D levels in blood of pregnant women and treatment of the deficiency in terms of prenatal screening.

Methods: 97 women running the 1st trimester in the age of 32, ± 4 years, from 3 different cities (Athens, Thessaloniki, Katerini) participated in this study. Information was gathered from their medical history concerning age, BMI, pregnancy number, smoking, 25(OH)D levels before and after administration of Vitamin D supplement. Microsoft Office Excel 2013 and SPSS Statistics 21.0 were used for statistical analysis of the results from the sample data.

Results: 87.6% of the pregnant women showed Vitamin D deficiency (21.3 ± 9.5 ng/ml). 8% of the sample presented severe insufficiency, 46% severe deficiency and 33% moderate deficiency. Significant increase of the blood levels of Vitamin D in women who received vitamin supplement from 21.4 ± 11.3 to 31.6 ± 11.8 ng/ml (P-value < 0.004). Furthermore, pregnant women > 30 years old presented higher deficiency compared to younger women (24.4 ± 11.6 and 19.9 ± 7.9 , $p < 0,005$).

Conclusion: Pregnant women with low levels of Vitamin D are exposed to many risks. New guidelines and suggestions about Vitamin D during pregnancy could improve the mother's and the fetus' health.

Keywords: Vitamin D, pregnancy, fetus, prenatal screening

Περιεχόμενα

Περίληψη	2
Summary	4
Περιεχόμενα	5
Ευχαριστίες	7
Συνομογραφίες	8
1. BITAMINΗ D	10
1.1 Εισαγωγικό μέρος - ορισμοί.....	10
1.2 Είδη Βιταμίνης D	11
1.3 Μεταβολισμός της Βιταμίνης D	14
1.4 Λειτουργίες Βιταμίνης D	17
1.4.1 Αναγέννηση των οστών και απορρόφηση	17
1.4.2 Άλλες λειτουργίες.....	18
1.4.3 Βιταμίνη D και πλακούντας.....	19
1.5 Πηγές Βιταμίνης D	21
1.5.1 Έκθεση στον ήλιο	21
1.5.2 Διατροφική πρόσληψη.....	22
1.6 Τοξικότητα Βιταμίνης D.....	24
1.7 Βιοσύνθεση Βιταμίνης D	24
1.8 Ομάδες κινδύνου για ανεπάρκεια Βιταμίνης D.....	26
1.8.1 Θηλάζοντα βρέφη.....	27
1.8.2 Γηραιότεροι ενήλικες.....	27
1.8.3 Άτομα με περιορισμένη έκθεση στον ήλιο	27
1.8.4 Άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα	28
1.8.5 Άτομα με δυσαπορρόφηση λίπους.....	28
1.8.6 Παχύσαρκα άτομα	28
1.9 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.....	28
1.9.1 Στεροειδή.....	29
1.9.2 Άλλα φάρμακα	29
1.10 Έλλειψη - ανεπάρκεια Βιταμίνης D	30
1.10.1 Στον γενικό πληθυσμό.....	30
1.10.2 Στον Ελληνικό πληθυσμό	33
1.10.3 Συστάσεις	34
1.11 Συσχέτιση επιπέδων Βιταμίνης D με παθήσεις.....	34
1.11.1 Οστεοπόρωση.....	34

1.11.2 Ραχίτιδα - Οστεομαλακία	38
Κεφάλαιο 2: Ερευνητική Ανασκόπηση	43
2.1 Έλλειψη Βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	43
2.2 Επιδημιολογία ανεπάρκειας βιταμίνης D	44
2.3 Οστεοπενία του νεογνού.....	46
2.4 Συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D	48
2.5 Ο ρόλος της Βιταμίνης D στην ανθρώπινη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική φυσιολογία	52
2.6 Επιπτώσεις της έλλειψης βιταμίνης D στην αναπαραγωγή των γυναικών και τη γονιμότητα	53
2.7 Βιταμίνη D και υπέρτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης.....	55
2.8 Βιταμίνη D και σακχαρώδη διαβήτη κύησης	57
2.9 Βιταμίνη D και πρόωρος τοκετός	58
Κεφάλαιο 3 : Πειραματικό Μέρος	62
3.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	62
3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	62
3.3 ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	62
3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	62
3.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	63
Κεφάλαιο 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	69
Βιβλιογραφία.....	72

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την καθηγήτρια κα. Κομνηνού Δέσποινα κυρίως για την εμπιστοσύνη που μας έδειξε, και την υπομονή που έκανε κατά τη διάρκεια υλοποίησης της πτυχιακής εργασίας. Όπως επίσης και για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση της.

Σας ευχαριστούμε

Σοφία και Κατερίνα

Συντομογραφίες

UVB Υπεριώδη ακτινοβολία Β

Βιταμίνη D₁ Μείγμα μοριακών ενώσεων εργοκαλσιφερόλης με λουμιστερόλη

Βιταμίνη D₂ Εργοκαλσιφερόλη

Βιταμίνη D₃ Χοληκαλσιφερόλη

Βιταμίνη D₄ 22-διϋδροεργοκαλσιφερόλη

Βιταμίνη D₅ Σιτοκαλσιφερόλη

DBP Πρωτεΐνη σύνδεσης Βιταμίνης D

25(OH)D 25-υδροξυβιταμίνη D

1α(OH)άση 1-α-υδροξυλάση

1,25(OH)₂D 1,25-διυδροξυβιταμίνη D

24,25(OH)₂D 24,25-διυδροξυβιταμίνης D

VDR Υποδοχέα της Βιταμίνης D

PTH παραθυρεοειδή ορμόνη

IL-2 Ιντερλευκίνη-2

IL-12 Ιντερλευκίνη-12

SPF Δεικτες προστασιας αντιηλιακων

DNA Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ

IU/ I Μοναδα μετρησης βιταμίνης D

USDA Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ

CYP2R1 Ενζυμα υδροξυλίωσης

CYP27A1 Ενζυμα υδροξυλίωσης

BMI Δείκτη μάζας σώματος

UV Υπεριώδες φως

MBD Μεταβολική οστική ασθένεια

VLBW Βρεφη πολυ χαμηλου βαρους γεννησης

MENA Περιοχή της Μέσης Ανατολής και της Βόρειας Αφρικής

Π.Ο.Υ Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

TGF-β2 παράγοντας ανάπτυξης βήτα 2

USPSTF U.S. Preventive Services Task Force

FGF23 αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23

FRP4 Φωσφατίνες

IL-23 Ιντερλευκίνης 23

IL-17 Ιντερλευκίνης 17 .

Th17 Τ-λευκοκυττάρων 17

AAP Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής μητρική

25 OHDIVF in vitro γονιμοποίησης

VEGF αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

GDM διαβήτη κύησης

VDRs Υποδοχείς βιταμίνης D

EAR Μέση εκτιμώμενη απαίτηση

1. BITAMINΗ D

1.1 Εισαγωγικό μέρος - ορισμοί

Η επαρκής διατροφή κατά τη διάρκεια της κύησης είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του πλακούντα, τη φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη, τον τοκετό και την επαρκή γαλουχία. Λόγω των αυξημένων αναγκών και της μεγαλύτερης ευαισθησίας των εγκύων γυναικών στις επιπτώσεις της έλλειψης μικροθρεπτικών συστατικών, η πρόληψη των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων αυτής της έλλειψης αποτελεί κεντρικό θέμα φροντίδας της δημόσιας υγείας κατά την εγκυμοσύνη.

Η πρόσληψη θρεπτικών ουσιών από τη μητέρα στην προγεννητική περίοδο είναι ένας από τους σημαντικότερους και πιο καθοριστικούς παράγοντες ανάπτυξης του εμβρύου καθώς υποστηρίζει την υγεία των μητέρων (Barker *et al.* 1993, Godfrey *et al.* 1996, Godfrey and Robinson 1998, Clausen *et al.* 2001, Oken *et al.* 2007, Harding 2001).

Το ανεπαρκές θρεπτικό επίπεδο της μητέρας, συμπεριλαμβανομένων των μικροθρεπτικών συστατικών, αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων κατά την κύηση και τον τοκετό, και χρόνιων ασθενειών στους απογόνους (Barker *et al.* 1993). Επιπλέον αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας (Barker *et al.* 1993, Godfrey and Robinson 1998), υπέρτασης (Barker *et al.* 1993, Oken *et al.* 2007, Fowles 2004) και θνησιμότητας (Harding 2001, Fowles 2004) της μητέρας.

Η διατήρηση της επαρκούς πρόσληψης θρεπτικών ουσιών είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις έγκυες γυναίκες, καθώς οι απαιτήσεις για πολλά από τα μικροθρεπτικά συστατικά μπορεί να αυξηθούν έως και κατά 50% ώστε να στηρίξουν τις μητρικές φυσιολογικές προσαρμογές και την ανάπτυξη του εμβρύου (Picciano 2003).

Αν και αυτές οι αυξημένες απαιτήσεις θρεπτικών ουσιών θα μπορούσαν θεωρητικά να ικανοποιηθούν μέσω της λήψης μιας υγιούς και ισορροπημένης διατροφής, οι ενεργειακά πυκνές δίαιτες που καταναλώνονται συνήθως στις ανεπτυγμένες χώρες δεν περιέχουν πάντοτε επαρκή ποσότητα μικροθρεπτικών συστατικών. Η μεγαλύτερη μελέτη 40.817 εγκύων γυναικών

που "επιστρατεύτηκαν" για να διερευνηθεί αυτό το θέμα, κατέληξε πως τα συμπληρώματα διατροφής συνέβαλαν σημαντικά στη συνολική πρόσληψη θρεπτικών ουσιών των εγκύων γυναικών (Haugen *et al.* 2008), καθώς και άλλες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ακόμη και με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, η λήψη πολλών βασικών θρεπτικών συστατικών σε εγκύους παρέμεινε ανεπαρκής. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες φαίνονται να έχουν δυσκολία να ανταποκριθούν στις αυξημένες απαιτήσεις για φυλλικό οξύ, σίδηρο και Βιταμίνη D στην προγεννητική περίοδο (Picciano 2003, Haugen *et al.* 2008).

Τα τελευταία χρόνια, η ανεπάρκεια Βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη γίνεται ζήτημα δημόσιας υγείας εξαιτίας των αρνητικών επιπτώσεων που μπορεί να έχει στην κύηση, στον τοκετό και στην ανάπτυξη των απογόνων. Υπάρχει συνεπώς ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη μελέτη του αντίκτυπου της κατάστασης της μητέρας σε σχέση με τη Βιταμίνη D κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό.

Η Βιταμίνη D είναι μια ορμόνη η οποία ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Μετά την έκθεση στις υπεριώδεις ακτίνες του ηλίου συντίθεται στο δέρμα ποσότητα βιταμίνης D επαρκής για τις ανάγκες του οργανισμού. Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο σώμα.

1.2 Είδη Βιταμίνης D

Η συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης ηλιακής ακτινοβολίας και της ραχίτιδας αναγνωρίστηκε αρχικά στις αρχές του 20ου αιώνα, και η θεραπεία της με το φως του ήλιου αναφέρθηκε γύρω στο 1920 (Holick 1994). Η δομή της Βιταμίνης D₂ προέκυψε το 1931 από τους Askew *et al.* (Askew *et al.* 1931) και η δομή της Βιταμίνης D₃ προσδιορίστηκε μέσω συνθετικών μέσων από τους Windhous *et al.*, 1936. Η Βιταμίνη D ανακαλύφθηκε μαζί με άλλες βιταμίνες και κατηγοριοποιείται μέχρι και σήμερα ως βιταμίνη.

Ωστόσο, τα ευρήματα κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του 20ου αιώνα απέδειξαν πως η Βιταμίνη D είναι πραγματικά μια προ-ορμόνη. Η Βιταμίνη D είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση της απορρόφησης ασβεστίου και φωσφόρου και συνεπώς συμμετέχει στον σχηματισμό των οστών και στο μεταβολισμό

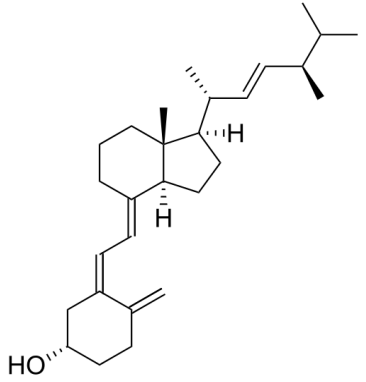
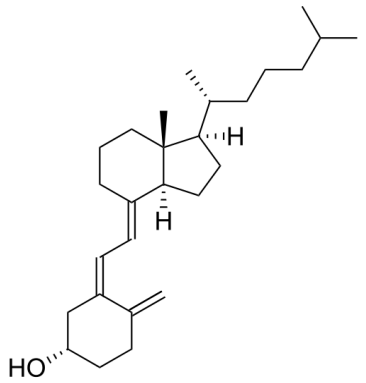
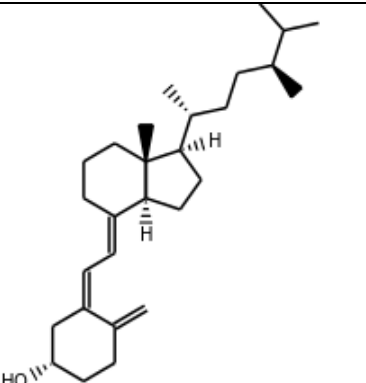
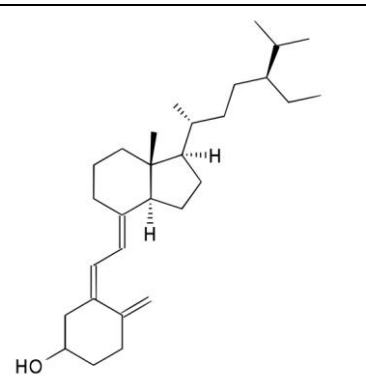
(Deluca 2004). Παίζει επίσης σημαντικό ρόλο σε περισσότερα από 40 άλλα συστήματα του οργανισμού (Holick 2007). Ο ρόλος της Βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη μόλις πρόσφατα επισημάνθηκε (Liu and Hewison 2012) και ακόμη δεν είναι πλήρως κατανοητός (Mulligan *et al.* 2010).

Υπάρχουν διάφορα είδη Βιταμίνης D. Τα δύο κύρια είναι η Βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και η Βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Η Βιταμίνη D₂ προσλαμβάνεται κυρίως μέσω της διατροφής (Lips 2006) ενώ η Βιταμίνη D₃ συντίθεται στο δέρμα κατά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία ή σε υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB) ή προσλαμβάνεται από θρεπτικές πηγές και ειδικά λιπαρά ψάρια όπως η ρέγκα ή το σκουμπρί (Lips 2006). Στο δέρμα η UVB δρα σε ένα παράγωγο της χοληστερόλης (7-δεϋδροχοληστερόλη) και παράγει την προ-βιταμίνη D₃, η οποία ισομερίζεται στη Βιταμίνη D₃ (Gilcrest 2008). Η Βιταμίνη D₂ και η D₃ διαφέρουν μόνο στην δομή της πλευρικής αλυσίδας και η διαφορά αυτή δεν επηρεάζει το μεταβολισμό τους ενώ και οι δύο λειτουργούν ως προ-ορμόνες. Και οι δύο μορφές έχουν αναφερθεί πως έχουν την ίδια ικανότητα να θεραπεύουν την ανεπάρκεια Βιταμίνης D (ραχίτιδα) σε χαμηλή δόση. Ωστόσο, σε υψηλή δόση, η D₂ μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη D₃ (Jones *et al.* 1998, Jurutka *et al.* 2001).

Όλα τα είδη της Βιταμίνης D συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2.1: Είδη Βιταμίνης D

Όνομα	Χημική σύνθεση	Δομή
Βιταμίνη D ₁	Μείγμα μοριακών ενώσεων εργοκαλσιφερόλης με λουμιστερόλη	

<p>Βιταμίνη D₂</p>	<p>Εργοκαλσιφερόλη</p>	
<p>Βιταμίνη D₃</p>	<p>Χοληκαλσιφερόλη</p>	
<p>Βιταμίνη D₄</p>	<p>22- διϋδροεργοκαλσιφερόλη</p>	
<p>Βιταμίνη D₅</p>	<p>Σιτοκαλσιφερόλη</p>	

1.3 Μεταβολισμός της Βιταμίνης D

Η Βιταμίνη D είναι λιποδιαλυτή και απορροφάται με άλλο διαιτητικό λίπος στο λεπτό έντερο (Holick 1996). Μόλις η Βιταμίνη D, ανεξάρτητα από την προέλευση, είναι παρούσα στο σώμα (είτε ως χοληκαλσιφερόλη είτε ως εργοκαλσιφερόλη) δεσμεύεται με τη πρωτεΐνη σύνδεσης Βιταμίνης D (DBP) και μεταφέρεται στο ήπαρ και στη συνέχεια στα νεφρά (Panierakis *et al.* 2009). Η Βιταμίνη D υφίσταται υδροξυλίωση στο ήπαρ και σχηματίζεται η 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] (Lips 2006, Gilcrest 2008). Το επίπεδο της 25(OH)D αυξάνεται ανάλογα με την πρόσληψη βιταμίνης D και γι αυτό τα επίπεδα πλάσματος 25(OH)D χρησιμοποιούνται συνήθως ως δείκτης της κατάστασης της Βιταμίνης D (Dror and Allen 2010, Gilcrest 2008). Η 25(OH)D είναι μεταβολικά ανενεργή και χρειάζεται τροποποίηση για να χρησιμοποιηθεί από τον οργανισμό.

Επομένως, η 1-α-υδροξυλάση (1α(OH)άση) στο νεφρό μετατρέπει τη 25(OH)D στον ενεργό μεταβολίτη της, την καλσιτριόλη ή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)₂D) (Lips 2006). Η 1,25(OH)₂D διεγείρει την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο (Jones *et al.* 1998). Το ένζυμο 1-α-υδροξυλάση είναι επίσης γνωστό πως λειτουργεί και εκτός της νεφρικής λειτουργίας. Σχηματίζεται σε ιστούς όπως κόλον, πνεύμονες, μαστό, πλακούντα, παγκρεατικά β κύτταρα, προστάτη, παραθυρεοειδή κύτταρα και μονοκύτταρα (DeLuca 2004, Mulligan *et al.* 2010). Ο πλακούντας είναι μια κύρια επιπλέον εξωνεφρική θέση για τη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D (Mulligan *et al.* 2010).

Επαρκή επίπεδα της 1,25(OH)₂D οδηγούν στον σχηματισμό 24,25(OH)₂D (24,25-διυδροξυβιταμίνης D) στα νεφρά, η οποία καταβολίζεται περαιτέρω. Αυτοί οι μεταβολίτες της Βιταμίνης D μεταφέρονται με δέσμευση σε DBP (Lips 2006). Η ρύθμιση της ανάδρασης από 1,25(OH)₂D και η ρύθμιση των ελεύθερων επιπέδων των ενώσεων βιταμίνης D από το DBP περιορίζουν τα επίπεδα κυκλοφορίας και προστατεύουν από την τοξικότητα της Βιταμίνης D (DeLuca 2004). Κατά την είσοδο στο κύτταρο, ο ενεργός μεταβολίτης 1,25(OH)₂D δεσμεύεται στον υποδοχέα της Βιταμίνης D (VDR) (Dror and Allen 2010) για να ρυθμίσει την έκφραση των γονιδίων μέσω μιας διαδικασίας πολλαπλών σταδίων (DeLuca 2004). Η 1,25(OH)₂D ενεργεί επίσης

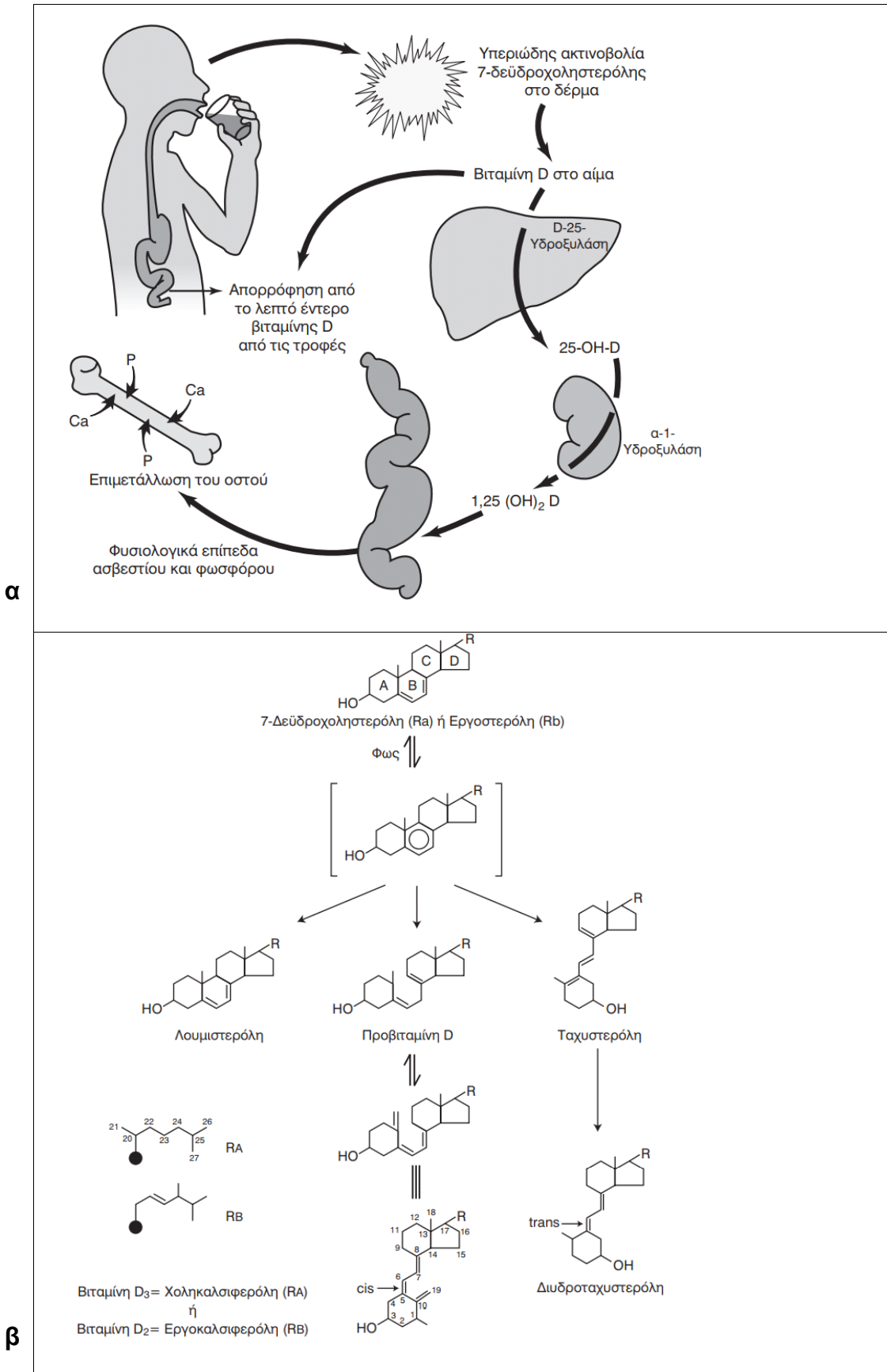
δεσμευόμενη από υποδοχείς μεμβράνης πλάσματος και χρησιμοποιώντας δεύτερους αγγελιαφόρους (Lips 2006).

Το ανθρώπινο γονίδιο VDR εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12p12-q14 και έχουν ταυτοποιηθεί τέσσερις κοινοί πολυμορφισμοί (Panierakis *et al.* 2009, Zhang *et al.* 2012). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τη σχέση μεταξύ αυτών των τεσσάρων πολυμορφισμών και του κινδύνου αυτοάνοσων νόσων και καρκίνων. Αυτό μπορεί να εξηγήσει και μεμονωμένες διαφορές στην ευαισθησία σε διαφορετικές ασθένειες (Monticcielo *et al.* 2012, Chen *et al.* 2009, Bai *et al.* 2012).

Το αποτέλεσμα ενεργοποίησης της 1,25(OH)₂D στα εντερικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του γονιδίου που απαιτείται για τη σύνθεση της πρωτεΐνης σύνδεσης του ασβεστίου, η οποία ρυθμίζει τη δραστική μεταφορά του ασβεστίου στα κύτταρα και περιλαμβάνει ένα από τα σημαντικότερα αποτελέσματα της 1,25(OH)₂D - την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο (Lips 2006).

Στις εικόνες που ακολουθούν απεικονίζεται η διαδρομή του φυσιολογικού μεταβολισμού της Βιταμίνης D.

ΕΙΚΟΝΑ 1 (α, β): Ο φυσιολογικός μεταβολισμός της Βιταμίνης D
(Κώτσα 2010)



1.4 Λειτουργίες Βιταμίνης D

1.4.1 Αναγέννηση των οστών και απορρόφηση

Η Βιταμίνη D είναι σημαντική για την φυσιολογική ανάπτυξη και διατήρηση του οστού. Η κυρίαρχη λειτουργία της βιταμίνης D στην ορμονική της μορφή ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) είναι η ομοιοστάση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα, που απαιτούνται για την οργανοποίηση του οστού (Feldman *et al.* 2005, Deluca 1979b). Όταν η οστική μήτρα οργανοποιείται, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διατήρηση του ασβεστίου στο πλάσμα σε φυσιολογικά επίπεδα τα οποία απαιτούνται για τη λειτουργία της νευρομυϊκής σύνδεσης, καθώς και την αγγειοδιαστολή, τη νευρική μετάδοση και την ορμονική έκκριση (Lips 2006).

Η ορμόνη της Βιταμίνης D λειτουργεί ώστε να διατηρήσει τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό μέσω 3 ξεχωριστών δραστηριοτήτων:

- Ο πρώτος μηχανισμός, ο οποίος δεν απαιτεί παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH), είναι ο καθιερωμένος ρόλος της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στη διέγερση της απορρόφησης του εντερικού ασβεστίου σε ολόκληρο το μήκος του εντέρου, αν και η κυριότερη διεργασία που συνδέεται με αυτήν είναι στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα. Είναι σαφές ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ διεγείρει άμεσα το εντερικό ασβέστιο και, ανεξάρτητα, την απορρόφηση φωσφόρου.
- Στο δεύτερο μηχανισμό, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά, διαδικασία που απαιτεί PTH (Lips 2006, Garabedian *et al.* 1972). Προκαλεί τον σχηματισμό και την ενεργοποίηση του οστεοκλάστη για να λειτουργήσει στην κινητοποίηση του ασβεστίου από τα οστά. Εν συντομία, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ διευκολύνει το σχηματισμό οστεοκλαστών διεγείροντας την έκκριση μιας πρωτεΐνης (πρόσδεσης) η οποία, με τη σειρά της, είναι υπεύθυνη για την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση (Suda *et al.* 1992, Yasuda *et al.* 2005). Επομένως, η ορμόνη της Βιταμίνης D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά, όταν αυτό απουσιάζει από τη διατροφή.

- Στον τρίτο μηχανισμό, η 1,25(OH)₂D μαζί με την PTH διεγείρει την επαναρρόφηση του ασβεστίου από τους νεφρούς, εξασφαλίζοντας τη διατήρηση του όταν είναι απαραίτητο (Sutton *et al.* 1976, Yamamoto *et al.* 1984). Αυτές οι γνωστές λειτουργίες κυριαρχούν στη φυσιολογία της βιταμίνης D και πολλές από τις λειτουργικές πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε αυτές τις διεργασίες έχουν εντοπιστεί, αν και οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί όλων αυτών των συστημάτων δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμα.

Υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ των επιπέδων της PTH και των μεταβολιτών της Βιταμίνης D που κυκλοφορούν. Ο λόγος είναι ότι η PTH διεγείρει την παραγωγή 1,25(OH)₂D κι έτσι υπάρχουν δύο αρνητικοί βρόγχοι ανάδρασης που μειώνουν αντίστροφα την PTH. Ο ένας αφορά την άμεση αρνητική ανάδραση από τη 1,25(OH)₂D στην PTH και ο άλλος από το ασβέστιο (Lips 2006). Επομένως, η μέγιστη συγκέντρωση της 25(OH)D που καταστέλλει καλύτερα την PTH συχνά ορίζεται ως η βέλτιστη συγκέντρωση ορού 25(OH)D, καθώς αυτό βοηθά στην ελαχιστοποίηση της οστικής απώλειας (Dror and Allen 2010).

1.4.2 Άλλες λειτουργίες

Κάποιες από τις όχι και τόσο "κλασικές" λειτουργίες της Βιταμίνης D είναι λιγότερο γνωστές. Ο υποδοχέας Βιταμίνης D (VDR) έχει περιγραφεί σαφώς σε επιδερμικά κερατινοκύτταρα, ενεργοποιημένα Τ κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα, μακροφάγα και μονοκύτταρα, κυτταροτοξικά Τ κύτταρα, κύτταρα λείου μυός, στο πάγκρεας και στον πλακούντα (Jones *et al.* 1998, Pike *et al.* 2008). Οι μελέτες συστοιχίας γονιδίων πολλών κυττάρων και ιστών δείχνουν ότι η 1,25(OH)₂D ρυθμίζει αρκετές εκατοντάδες γονίδια σε όλο το σώμα ή περίπου όσο το 5% του ανθρώπινου γονιδιώματος (Jones *et al.* 1998, Pike *et al.* 2008). Ωστόσο, η ακριβής λειτουργία της 1,25(OH)₂D σε αυτούς τους ιστούς καθώς και οι φυσιολογικές συνέπειες δεν είναι πλήρως καθορισμένες.

Από την άλλη πλευρά, οι δραστικοί μεταβολίτες της Βιταμίνης D καθορίζουν προς τα κάτω τους δείκτες όπως η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και η ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και έχουν αντι-πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα (Peterlik and Cross

2005). Σε εξωτερικούς ιστούς, η 25(OH)D μπορεί επίσης να υδροξυλιωθεί σε 1,25(OH)₂D υπό την επίδραση κυτοκινών. Αυτή η εξωτερική 1,25(OH)₂D φαίνεται να είναι σημαντική για την παρακρινική ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης και λειτουργίας (Peterlik and Cross 2005).

Υπάρχουν νεότερες ενδείξεις ότι η 1,25(OH)₂D παίζει κάποιο ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα, όμως αυτό δεν έχει ακόμη περιγραφεί σαφώς. Η εξωγενής 1,25(OH)₂D μπορεί να καταστείλει αυτοάνοσες ασθένειες σε ανθρώπους, αλλά με υπερασβεστιαϊκή ως σημαντική παρενέργεια (DeLuca and Cantorna 2001). Έχει αποδειχθεί ότι η τοπική μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D σε μονοκύτταρα ή μακροφάγα οδηγεί σε αύξηση της κυτταρικής ανοσίας με διέγερση της παραγωγής καθειδιδίνης, ενός αντιμικροβιακού πεπτιδίου ικανού να θανατώνει βακτήρια, ιδιαίτερα το *Mycobacterium Tuberculosis* (Liu *et al.* 2006).

Η γνώση του ρόλου της Βιταμίνης D στην καρκινογένεση εξελίχθηκε αρχικά από μελέτες *in vitro*, καθώς οι προσεγγίσεις κυτταροκαλλιέργειας έγιναν ευρύτερα διαθέσιμες για την αξιολόγηση των μηχανισμών δράσης της Βιταμίνης D και των μεταβολιτών της (Masuda and Jones 2006). Η δραστική ορμόνη 1,25(OH)₂D, αποδείχθηκε ότι αναστέλλει σταθερά την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων και προάγει τη διαφοροποίηση *in vitro* με ρύθμιση πολλαπλών οδών (Masuda and Jones 2006, Deeb *et al.* 2007, Kovalenko *et al.* 2010).

1.4.3 Βιταμίνη D και πλακούντας

Κατά την κύηση, ο πλακούντας ρυθμίζει την επικοινωνία και τη μεταφορά μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Οι τροφοβλάστες του πλακούντα και ο μητρικός φθαρτός υμένας χρησιμεύουν ως λειτουργική διεπικοινωνία για την ανταλλαγή. Ο πλακούντας αναγνωρίστηκε ως μια κύρια έξω-νεφρική θέση για τη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D πριν από αρκετά χρόνια (Shin *et al.* 2010). Η 1α(OH)άση εκφράζεται τόσο σε εμβρυακά κύτταρα τροφοβλαστών όσο και σε μητρικά κύτταρα του φθαρτού υμένα.

Η σύνθεση της 1α(OH)άση στα κύτταρα του στρώματος είναι οκταπλάσια στο πρώτο τρίμηνο σε σύγκριση με το τρίτο τρίμηνο της κύησης, υποδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο της 1,25(OH)₂D στους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης

(Shin *et al.* 2010). Η 1,25(OH)₂D μειώνει τη σύνθεση των κυτοκινών (Shin *et al.* 2010). Αυτό υποδηλώνει ένα ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα το οποίο είναι κρίσιμο για τη σωστή εισβολή τροφοβλάστης στη μήτρα χωρίς να ενεργοποιηθεί η μητρική ανοσοαπόκριση. Αυτή η διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να εμποδίσει την απόρριψη του εμφυτευμένου εμβρύου (Shin *et al.* 2010). Έχει επίσης αποδειχθεί και ο ρόλος της 1,25(OH)₂D ως ενεργοποιητή της επίκτητης ανοσίας στον πλακούντα. Έχει δηλαδή αποδειχθεί πως η 1,25(OH)₂D αυξάνει την έκφραση της καθελλιδίνης, ενός αντιμικροβιακού πεπτιδίου, στους τροφοβλάστες (Shin *et al.* 2010).

Επίσης, πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της 1,25(OH)₂D στη διεπικοινωνία μητέρας-εμβρύου μπορεί να αποδοθεί εν μέρει σε μείωση της δραστηριότητας του καταβολικού ενζύμου 24(OH)άση στον πλακούντα. Συνολικά, τα ευρήματα υποδεικνύουν τη σημασία της τοπικής παραγωγής 1,25(OH)₂D στον πλακούντα ως προς τη ρύθμιση τόσο των αποκτώμενων όσο και των έμφυτων ανοσολογικών αποκρίσεων, καθώς και ενός πιθανού ρόλου της 1,25(OH)₂D στην ανοσορρύθμιση της εμφύτευσης (Christakos *et al.* 2010).

Πρόσφατες εργασίες αναδεικνύουν σημαντικούς ρόλους για το VDR καθώς και τις οδούς σηματοδότησης του VDR στον πλακούντα. Η ταυτόχρονη έκφραση του VDR, τόσο στον φθαυτό υμένα όσο και στους τροφοβλάστες, υποστηρίζει την υπόθεση ότι η 1,25(OH)₂D που παράγεται από τον πλακούντα λειτουργεί με τοπικό αυτοκρινικό ή παρακρινικό τρόπο και όχι με την ενδοκρινική σύνθεση που παρατηρείται στο νεφρό (Liu and Hewison 2012). Τα δεδομένα υπογραμμίζουν το ρόλο της Βιταμίνης D ως ισχυρού ρυθμιστή φλεγμονών του πλακούντα και αυτό μπορεί να είναι ένας βασικός παράγοντας που συνδέει τη Βιταμίνη D με παθολογικές καταστάσεις όπως η προεκλαμψία (Hewison and Adams 2010).

Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί πως η Βιταμίνη D είναι επίσης ικανή να επηρεάσει και άλλες πτυχές της ανοσίας, ιδιαίτερα τη διέγερση της αντιβακτηριδιακής έμφυτης ανοσοαπόκρισης (Hewison and Adams 2010). Συνολικά, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η 1,25(OH)₂D ενισχύει την εμφύτευση και διατηρεί την φυσιολογική εγκυμοσύνη, υποστηρίζει την

ανάπτυξη του εμβρύου μέσω της χορήγησης ασβεστίου, ελέγχει την έκκριση πολλαπλών ορμονών του πλακούντα, καθώς και περιορίζει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (Christakos *et al.* 2010).

1.5 Πηγές Βιταμίνης D

Όπως έχει αναφερθεί, υπάρχουν δύο κύριες μορφές Βιταμίνης D: η Βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής (Lips 2006) και η Βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) που συντίθεται στο δέρμα με έκθεση σε ηλιακό φως ή υπεριώδης ακτινοβολία Β (UVB) ή προέρχεται από θρεπτικές πηγές, ειδικά λιπαρά ψάρια όπως η ρέγκα και το σκουμπρί (Lips 2006).

1.5.1 Έκθεση στον ήλιο

Η πιο σημαντική πηγή Βιταμίνης D για τους περισσότερους πληθυσμούς είναι η έκθεση στο ηλιακό φως. Κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε UVB ακτινοβολία, η 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα μετατρέπεται σε προ-βιταμίνη D₃, η οποία μετατρέπεται αμέσως σε Βιταμίνη D₃ μέσω θερμικά εξαρτώμενης διεργασίας. Η φωτοσύνθεση της Βιταμίνης D στην επιφάνεια του δέρματος πραγματοποιείται σε μήκος κύματος 300nm του φάσματος UVB, το ίδιο μήκος κύματος που είναι υπεύθυνο για την επιδερμική βλάβη του DNA. Ως εκ τούτου, η φωτοσύνθεση της Βιταμίνης D δεν μπορεί να συμβεί απουσία βλάβης του DNA, παρόλο που ο μηχανισμός είναι διαφορετικός (Reichrath 2009, Diehl and Chiu 2010).

Για την αποφυγή του κινδύνου αρνητικών συνεπειών στην υγεία του δέρματος, η χρήση αντηλιακών και προστατευτικών ενδυμάτων έχει ενθαρρυνθεί από τις υγειονομικές αρχές (Reichrath 2009, Diehl and Chiu 2010). Τα αντηλιακά με SPF 8 μειώνουν τη φωτοσύνθεση της Βιταμίνης D κατά 92,5% (Reichrath 2009). Ωστόσο, νέα στοιχεία υποδηλώνουν ότι λόγω της ακατάλληλης ή ανεπαρκούς εφαρμογής του αντηλιακού, η σύνθεση της Βιταμίνης D μπορεί να μην μειωθεί (Reichrath 2009, Diehl and Chiu 2010). Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει σε υποβέλτιστες συγκεντρώσεις Βιταμίνης D είναι η υιοθέτηση καλυμμένων ενδυμάτων (πολιτισμικοί/θρησκευτικοί κανόνες σε κάποιες κοινωνίες) που περιορίζουν την έκθεση στο ηλιακό φως (Datta *et al.* 2002).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη φωτοσύνθεση της Βιταμίνης D είναι η αυξημένη χρωστική του δέρματος (μελανίνη) που περιορίζει τον αριθμό των ακτινών UVB που απορροφώνται από το δέρμα. Τα άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα (photo-type I/II που καίγονται εύκολα και μαυρίζουν ελάχιστα) επιτυγχάνουν ταχεία βέλτιστη φωτοσύνθεση Βιταμίνης D, για παράδειγμα μεταξύ 2-8 λεπτών την άνοιξη το μεσημέρι. Η υψηλή περιεκτικότητα σε επιδερμική μελανίνη προστατεύει τους ανθρώπους με δέρμα τύπου VI (πολύ σκούρα επιδερμίδα) από βλάβες του DNA, αλλά παράλληλα περιορίζει την ποσότητα Βιταμίνης D που συντίθεται (Reichrath 2009).

Επιπροσθέτως, η ποσότητα του UVB εξαρτάται από το γεωγραφικό πλάτος, την εποχή και την ώρα της ημέρας (Holick 2007). Όσο πιο οριζόντια η γωνία, τόσο λιγότερα φωτόνια φτάνουν στη γη. Ως εκ τούτου, οι άνθρωποι που ζουν σε βόρειες περιοχές, ειδικά το χειμώνα, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας Βιταμίνης D. Επιπλέον, η γήρανση μειώνει την ικανότητα του σώματος να συνθέτει Βιταμίνη D λόγω της μείωσης της 7-δεϋδροχοληστερόλης στο δέρμα. Υπολογίζεται ότι η φωτοσύνθεση της Βιταμίνης D μειώνεται κατά 70% στην ηλικία των 70 ετών (Holick 2007). Η παχυσαρκία επηρεάζει επίσης τη συγκέντρωση της Βιταμίνης D λόγω της δέσμευσης και απομόνωσής της στο σωματικό λίπος (Holick 2007).

1.5.2 Διατροφική πρόσληψη

Οι κύριες πηγές Βιταμίνης D είναι τα λιπαρά ψάρια, έλαια και συκώτια ψαριών καθώς και ο κρόκος του αυγού, τα οποία παρέχουν λιγότερο από το 20% της συνολικής απαίτησης σε Βιταμίνη D (Jones 1998). Ως εκ τούτου, η κύρια διατροφική πηγή της Βιταμίνης D στον ανεπτυγμένο κόσμο, προέρχεται από εμπλουτισμένα τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής (Jones 1998).

Για παράδειγμα στις ΗΠΑ το γάλα είναι εμπλουτισμένο με 400 IU/l (385 IU/Lt) Βιταμίνης D (FDA 2009). Στον Καναδά, σύμφωνα με τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (Καναδική Υπηρεσία Τροφίμων, www.inspection.gc.ca/english/fssa/dailai/man/proman/ch9e.shtml#t1), ο εμπλουτισμός του γάλακτος και της μαργαρίνης είναι υποχρεωτικός (300-400 IU συνιστώμενη ημερησίως). Το υγρό γάλα πρέπει να περιέχει 35-45 IU

Βιταμίνης D ανά 100 ml και η μαργαρίνη 530 IU ανά 100 gr. Επιπλέον, τα εμπλουτισμένα φυτικά ποτά περιέχουν Βιταμίνη D σε ποσότητα ισοδύναμη με το υγρό γάλα. Παρόλο που προηγούμενες αναφορές από τις ΗΠΑ και τον Καναδά έθεσαν το ζήτημα της συμμόρφωσης της βιομηχανίας τροφίμων με το συνιστώμενο επίπεδο ενίσχυσης, πρόσφατες έρευνες από το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ (USDA) δείχνουν ότι αυτά τα προβλήματα έχουν επιλυθεί (Yetley 2008). Στον Καναδά, τα τελευταία πέντε χρόνια, η μέση περιεκτικότητα σε Βιταμίνη D των δειγμάτων γάλακτος που αναλύθηκαν έπεσε στο επιθυμητό εύρος. Επί του παρόντος, η βιομηχανία τροφίμων εμπορεύεται ολοένα και περισσότερο τρόφιμα εμπλουτισμένα με Βιταμίνη D, εκτός του γάλακτος που αναφέρθηκε (Yetley 2008).

Τα τελευταία χρόνια, τα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν Βιταμίνη D έχουν γίνει πιο συνηθισμένα και καταναλώνονται συχνότερα. Παραδοσιακά, πολλά διατροφικά συμπληρώματα που κυκλοφορούν στο εμπόριο περιείχαν D₂ ή D₃ σε δόση 400 IU/ ημέρα, αλλά τα επίπεδα στα συμπληρώματα έχουν αυξηθεί και η μορφή έχει αλλάξει από τη βιταμίνη D₂ σε D₃ (Jones 1998).

Εκτός από την σχετική έλλειψη διατροφικών πηγών, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπάρκειας σε Βιταμίνη D. Τα άτομα με χορτοφαγική διατροφή διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας της Βιταμίνης D, καθώς περιορίζουν την πρόσληψη ορισμένων από τις συνήθεις διατροφικές της πηγές, όπως ο τόνος, ο σολομός, η ρέγκα, τα αυγά κ.λπ., καθώς και τα άτομα με σύνδρομο δυσαπορρόφησης και κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού της Βιταμίνης D (Jones 1998).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5.1: Κάποιες από τις διατροφικές πηγές της Βιταμίνης D

Βιταμίνη D ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Φυτικά γαλακτοκομικά και γιαούρτια • Μανιτάρια
Βιταμίνη D ₃	<ul style="list-style-type: none"> • Φυτικές ή μυκητιακές πηγές (π.χ. λειχήνα) • Ζωικές πηγές (έλαιο του ήπατος των ψαριών, λιπαρά είδη ψαριών όπως σολομός, σκουμπρί, τόνος, σαρδέλες), μαγειρεμένος κρόκος αυγού, συκώτι βόειου

1.6 Τοξικότητα Βιταμίνης D

Αν και μια σοβαρή κατάσταση, η υπερ-βιταμίνωση D εμφανίζεται πολύ σπάνια. Δεν έχει αναφερθεί τοξικότητα σε μελέτες με υγιείς ενήλικες και αναφέρεται μόνο σε άτομα των οποίων η πρόσληψη Βιταμίνης D ήταν έως 600 φορές υψηλότερη από τα συνιστώμενα 600 IU ανά ημέρα (Jones 2008).

Με άλλα λόγια, η τοξικότητα έχει αναφερθεί μόνο σε επίπεδα πρόσληψης που ξεπέρασαν τις 300.000 IU ανά ημέρα. Ωστόσο, υπάρχουν μερικές αναφορές τοξικότητας από χαμηλότερες δόσεις (ακόμα και > 10.000 IU ανά ημέρα), οι οποίες πάντοτε αφορούσαν ασθενείς με υποβαθμισμένη υγεία ή άλλους σχετικούς παράγοντες (π.χ. υδροχλωροθειαζίδη) (Jones 2008).

Η κατάσταση της υπερβιταμίνωσης D οδηγεί σε υπερασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία, υπερασβεστιουρία και τελικά σε ασβεστοποίηση μαλακών ιστών και προκύπτουσα νεφρική και καρδιαγγειακή βλάβη (Monticciolo 2012, Chen *et al.* 2009). Χαρακτηριστικά της υπερασβεστιαμίας είναι ο πόνος, η επιπεφυκίτιδα, η ανορεξία, ο πυρετός, τα ρίγη, η δίψα, ο εμετός και η απώλεια βάρους (Jones 2008).

1.7 Βιοσύνθεση Βιταμίνης D

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 [25(OH)D], η οποία πραγματοποιείται στο ήπαρ (Holick 2007). Αυτός είναι ο κυρίαρχος μεταβολίτης της κυκλοφορίας, έχει χρόνο ημίσειας ζωής αρκετών εβδομάδων και χρησιμοποιείται 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-1α-υδροξυλάση και εκφράζεται στα κύτταρα του άπω σπειραματικού 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). Αρχικά θεωρήθηκε ότι τα

κυκλοφορούντα επίπεδα της 1,25D προέρχονται αποκλειστικά από το νεφρό. Πρόσφατες έρευνες έχουν διαπιστώσει πως η έκφραση του CYP27B1 δεν περιορίζεται στο νεφρό (Zehnder 2001) και ότι και άλλοι διάφοροι ιστοί βιοσυνθέτουν 1,25D τοπικά, η οποία δρα ενδοκυτταρικά παίζοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ενδοκυττάρων λειτουργιών ή παρακρινικά. Μέσα από ένα μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, η 1,25D 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.

Η ανεπάρκεια της Βιταμίνης D ορίζεται ως κυκλοφορούντα επίπεδα 25D κάτω από 20ng/mL (50 nM) και μειωμένη θεωρείται σε επίπεδα 20-30ng/mL (50-75nM) Holick 2007. 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 (75-125nM), με τα επίπεδα μεγαλύτερα από 50ng/mL (125nM) να θεωρούνται υπερβολικά αυξημένα (Ross *et al.* 2011). Η αναφορά αυτή προκάλεσε διαφωνία καθώς οδήγούσε αυτομάτως στο συμπέρασμα ότι λίγοι μόνο στο γενικό πληθυσμό έχουν μειωμένα ή ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης (Heaney and Holick 2011). Επιπλέον, η έκθεση αυτή ισχυρίστηκε ότι υπήρχαν ελάχιστες πειραματικές μελέτες όσον αφορά τις φυσιολογικές λειτουργίες της Βιταμίνης D, 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. 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

τοξικότητα από Βιταμίνη D δεν είναι συνηθισμένη, μπορεί να συμβεί, και προϋποθέτει τα κυκλοφορούντα επίπεδα να υπερβαίνουν τα 125ng/mL (Holick 2007). Η τοξικότητα χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό.

1.8 Ομάδες κινδύνου για ανεπάρκεια Βιταμίνης D

Όπως προαναφέρθηκε, κύρια πηγή της Βιταμίνης D αποτελεί το ηλιακό φως (φωτόνια υπεριώδων ακτινών B, UVB) και όχι η διατροφή. Η έκθεση του δέρματος στις υπεριώδης ακτίνες έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση της χοληκαλσιφερόλης (Βιταμίνη D₃). Το ποσό της χοληκαλσιφερόλης που δημιουργείται εξαρτάται από:

- το χρόνο έκθεσης στο ηλιακό φως,
- την επιφάνεια του εκτιθέμενου δέρματος,
- το μήκος κύματος της ακτινοβολίας,
- τον βαθμό μόλυνσης της ατμόσφαιρας,
- την απόχρωση του δέρματος (υψηλή συγκέντρωση μελανίνης απαιτεί μεγαλύτερη έκθεση για να επιτευχθεί ο ίδιος βαθμός σύνθεσης) και
- την ηλικία του ατόμου (οι ηλικιωμένοι έχουν κατά πολύ μειωμένη ικανότητα σύνθεσης) (Arunabh *et al.* 2003).

Οι περισσότεροι άνθρωποι ικανοποιούν τις ανάγκες τους για Βιταμίνη D μέσω της έκθεσής τους στο ηλιακό φως. Η υπεριώδης B ακτινοβολία (UVB) με ένα μήκος κύματος 290-315nm, διαπερνά το γυμνό δέρμα και μετατρέπει την 7-διϋδροχοληστερόλη σε προβιταμίνη D₃, η οποία με τη σειρά της μετατρέπεται γρήγορα σε Βιταμίνη D₃ (UoW online courses 2016).

Ωστόσο υπάρχουν περιοριστικοί παράγοντες όσον αφορά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, όπως είναι οι εποχές, ο τόπος κατοικίας, η ώρα της ημέρας και η ηλικία. Για παράδειγμα, οι κάτοικοι του βορείου ή του νοτίου ημισφαιρίου (γεωγραφικό πλάτος 40 μοιρών βορείως ή νοτίως του ισημερινού) δεν εκτίθενται σε αρκετή ακτινοβολία UVB, για μεγάλα χρονικά διαστήματα κάτι που οδηγεί σε ανεπαρκή σύνθεση Βιταμίνης D. Σε γεωγραφικό πλάτος μεγαλύτερο των 42 μοιρών στο βόρειο ημισφαίριο η

ακτινοβολία UVB είναι ανεπαρκής για τη δερματική σύνθεση της Βιταμίνης D από το μήνα Νοέμβριο μέχρι και το μήνα Φεβρουάριο. Σε πολύ υψηλά βόρεια γεωγραφικά πλάτη αυτή η μειωμένη ένταση ακτινοβολίας μπορεί να διαρκέσει έως και έξι μήνες.

Σε γενικές γραμμές το δέρμα παράγει περίπου 20.000 IU Βιταμίνη D κατά τους θερινούς μήνες σε έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία διάρκειας 20-30 λεπτών. Στη συνέχεια περιγράφονται οι ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας στη Βιταμίνη D.

1.8.1 Θηλάζοντα βρέφη

Οι απαιτήσεις σε Βιταμίνη D δεν μπορούν να καλυφθούν αποκλειστικά από το μητρικό γάλα, το οποίο παρέχει περίπου 25 IU/Lt. Σύμφωνα με πρόσφατη αναθεώρηση της σχετικής ερευνητικής εργασίας που αφορά τη ραχίτιδα, η πλειοψηφία των περιπτώσεων που εμφάνισαν την ασθένεια ήταν θηλάζοντα βρέφη Άφρο-Αμερικανικής φυλής. Η ηλιακή ακτινοβολία είναι από τις κύριες πηγές Βιταμίνης D, όμως θα πρέπει πάντοτε να αποφεύγεται η απευθείας έκθεση των νεογνών χωρίς τα κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και αντηλιακά προϊόντα. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων (AAP) συστήνει τη χορήγηση συμπληρώματος Βιταμίνης D (400 UI) σε καθημερινή βάση είτε τα βρέφη τρέφονται με αποκλειστικό θηλασμό είτε όχι (UoW online courses 2016).

1.8.2 Γηραιότεροι ενήλικες

Με την πάροδο των χρόνων το δέρμα δεν έχει την ικανότητά να συνθέτει Βιταμίνη D το ίδιο αποτελεσματικά όπως σε νεαρότερες ηλικίες. Επίσης οι νεφροί είναι λιγότεροι ικανοί στο να μετατρέπουν τη Βιταμίνη D στην ενεργή της μορφή. Σχεδόν οι μισοί από τους γηραιότερους αμερικανούς στις ΗΠΑ με εμφάνιση κατάγματος στο ισχίο, έχουν 25-(OH)D < 12ng/ml (< 30nmol/Lt) (UoW online courses 2016).

1.8.3 Άτομα με περιορισμένη έκθεση στον ήλιο

Άτομα των οποίων η διαβίωση περιορίζεται σε κλειστούς χώρους, ζουν σε βόρεια γεωγραφικά πλάτη, φορούν ολόσωμες ενδυμασίες και μαντήλια καθώς και όσοι εργάζονται σε περιβάλλοντα που δεν επιτρέπουν την έκθεση στον ήλιο, είναι πιθανό να μην συνθέτουν επαρκείς ποσότητες Βιταμίνης D (UoW online courses 2016).

1.8.4 Άτομα με σκουρόχρωμο δέρμα

Η σκούρα απόχρωση της επιδερμίδας οφείλεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωση της χρωστικής ουσίας μελανίνη στο δέρμα. Αυτές οι επιδερμίδες έχουν μειωμένη ικανότητα σύνθεσης Βιταμίνης D από την ηλιακή ακτινοβολία. Κάποιες έρευνες έχουν δείξει ότι ειδικά γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με σκούρο δέρμα, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας στη Βιταμίνη D (UoW online courses 2016).

1.8.5 Άτομα με δυσαπορρόφηση λίπους

Ως λιποδιαλυτή βιταμίνη, η Βιταμίνη D απαιτεί την παρουσία διαιτητικού λίπους στο έντερο προκειμένου να απορροφηθεί. Άτομα που έχουν μειωμένη ικανότητα απορρόφησης λίπους πιθανώς και να χρειάζονται συμπληρωματική πρόσληψη της εν λόγω βιταμίνης. Η δυσαπορρόφηση του λίπους σχετίζεται με ποικιλία παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των εξής: έλλειψη παγκρεατικών ενζύμων, νόσος του Crohn, κυστική ίνωση, κοιλιοκάκη, χειρουργική εκτομή τμήματος του στομάχου ή του εντέρου και κάποια είδη ηπατικής νόσου (UoW online courses 2016).

1.8.6 Παχύσαρκα άτομα

Άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 συνήθως εμφανίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D. Όσο αυξάνει το σωματικό λίπος, μειώνονται τα επίπεδα της συγκέντρωσης Βιταμίνης D στον οργανισμό. Η παχυσαρκία δεν έχει επιπτώσεις στην ικανότητα του δέρματος να συνθέτει την εν λόγω βιταμίνη, αλλά όσο περισσότερο είναι το υποδόριο λίπος τόσο μεταβάλλεται η απελευθέρωση της στην κυκλοφορία του αίματος. Ακόμη και σε περιπτώσεις όπου ακολουθείται από το στόματος χορήγηση Βιταμίνης D, έχει αποδειχθεί πως ο BMI έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τη συγκέντρωση Βιταμίνης D στον ορό του αίματος (UoW online courses 2016).

1.9 Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Τα συμπληρώματα Βιταμίνης D έχουν την ιδιότητα να αλληλεπιδρούν με διάφορους τύπους φαρμάκων. Στη συνέχεια ακολουθούν κάποια χαρακτηριστικά παραδείγματα. Άτομα που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά σε συχνά και τακτά χρονικά διαστήματα είναι απαραίτητο να συμβουλευονται το

ιατρό τους για την ποσότητα συμπληρωματικής Βιταμίνης D που θα πρέπει να λαμβάνουν.

1.9.1 Στεροειδή

Κορτικοστεροειδή φάρμακα τα οποία συχνά συνταγογραφούνται με στόχο τη μείωση κάποιας φλεγμονής, μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση του ασβεστίου και να εμποδίσουν το μεταβολισμό της Βιταμίνης D. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να οδηγηθούν σε απώλεια οστικής μάζας και εμφάνιση οστεοπόρωσης εφόσον η χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων είναι μακροχρόνια (UoW online courses 2016).

1.9.2 Άλλα φάρμακα

Η φαρμακευτική ουσία ορλιστάση, η οποία χορηγείται για την απώλεια βάρους (για παράδειγμα Xenical® και Alli™) καθώς και η χολεστυραμίνη/ χολεστιπόλη που χορηγείται για την μείωση της χοληστερόλης (για παράδειγμα Questran®, LoCholest® και Prevalite®) μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση της Βιταμίνης D και άλλων λιποδιαλυτών βιταμινών. Οι φαρμακευτικές ουσίες φαινοβαρβιτόλη και φαινυτοΐνη (για παράδειγμα Dilantin®) τα οποία χορηγούνται για τη μείωση της συχνότητας επιληπτικών επεισοδίων, αυξάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό της Βιταμίνης D δίνοντας ανενεργά συστατικά κι έτσι μειώνουν την απορρόφηση ασβεστίου (UoW online courses 2016).

Αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές ουσίες έχουν ως ακολούθως (Φοντόρ και Σκουρολιάκου 2005):

- Καλσιτονίνη: μπορεί να μειώσει την επίδραση της Βιταμίνης D επιταχύνοντας τον μεταβολισμό της.
- Διγοξίνη: εξαιτίας της υπερασβεστιαϊμίας, της οφειλόμενης σε Βιταμίνη D, μπορεί να ενισχυθούν τα αποτελέσματα της διγοξίνης, οδηγώντας σε καρδιακή αρρυθμία.
- Υγρή παραφίνη: μπορεί να μειώσει την εντερική απορρόφηση της Βιταμίνης D (θα πρέπει να αποφεύγεται η μακροχρόνια χορήγηση της υγρής παραφίνης).

- Σουκραλφάτη: μπορεί να μειώσει την εντερική απορρόφηση της Βιταμίνης D.
- Θειαζινικά διουρητικά: μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.
- Παράγωγα της Βιταμίνης D: αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας με συμπληρώματα Βιταμίνης D.

1.10 Έλλειψη - ανεπάρκεια Βιταμίνης D

Η λήψη επαρκούς ποσότητας Βιταμίνης D αποκλειστικά και μόνο από φυσικές διατροφικές πηγές, ενδέχεται να είναι τις περισσότερες φορές δύσκολη. Για πολλούς, η κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένων με Βιταμίνη D και η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία αποτελούν αναγκαίες προϋποθέσεις για την διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων Βιταμίνης D στο σώμα τους. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως είναι πιθανό να απαιτείται η επιπλέον χορήγηση Βιταμίνης D σε μορφή συμπληρώματος. Η ανεπάρκεια της Βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου. Επίσης, εμφανίζονται υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία, αύξηση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και υπερπαραθυρεοειδισμός. Η απομάκρυνση μετάλλων από τα οστά οδηγεί σε ραχίτιδα στα παιδιά και σε οστεομαλακία στους ενήλικες. Επίσης τα παιδιά μπορεί να εμφανίσουν σπασμούς και τετανία (Φοντόρ και Σκουρολιάκου 2005).

1.10.1 Στον γενικό πληθυσμό

Τα στοιχεία για την εκτίμηση της επάρκειας των επιπέδων της Βιταμίνης D σε υγιείς αλλά και σε πληθυσμούς ασθενών είναι ελλιπή. Είναι πλέον φανερό ότι, ακόμα και κατά την παιδική ηλικία, εκτός από τη σοβαρή ανεπάρκεια Βιταμίνης D που προκαλεί διάφορες μορφές σκελετικών παθήσεων υπάρχουν καταστάσεις υποκλινικής έλλειψης Βιταμίνης D. Σοβαρή και παρατεταμένη έλλειψη Βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό, που οδηγεί σε οστεομαλακία δεν είναι πλέον συχνή. Αντιθέτως, λιγότερο σοβαρή έλλειψη είναι αρκετά συχνή σε ηλικιωμένα άτομα που ζουν σε ιδρύματα ή στο σπίτι, αλλά φαίνεται ότι δεν είναι σπάνια και σε υγιείς ενήλικες και παιδιά, ιδιαίτερα το χειμώνα (Κώτσα 2010).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D παρατηρείται σε ποσοστό έως και 60% των γυναικών του Καυκάσου (Bodnar, 2007) και το ποσοστό των γυναικών με σκουρόχρωμο δέρμα εκτιμάται ότι πάσχει από ακόμα μεγαλύτερη έλλειψη (Ginde et al., 2009). Ακόμη και σε περιοχές με άφθονη ηλιοφάνεια, η ανεπάρκεια ή η έλλειψη της βιταμίνης D είναι εξαιρετικά συχνή στις γυναίκες. Για παράδειγμα, το 80% των εγκύων γυναικών στην Αιθιοπία είχαν έλλειψη βιταμίνης D και στην Ινδία το 66% (Feleke et al., 1991).

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας τεσσαρακονταετίας έχει καθιερωθεί η μέτρηση της 25(OH)D του ορού για την εκτίμηση της επάρκειας σε Βιταμίνη D (Preece et al. 1975). Αν και αυτή η πρακτική έκανε τη διάγνωση σχετικά απλή, οι μέθοδοι για τη μέτρηση της 25(OH)D δεν έχουν επαρκώς τυποποιηθεί και λείπουν τα στοιχεία από διεθνείς συγκριτικές μελέτες (Jongen et al. 1982, Jongen et al. 1984, Lips et al. 1999).

Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι οι διάφοροι ερευνητές χρησιμοποιούν διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς. Οι φυσιολογικές τιμές έχουν βασιστεί σε υγιείς ενήλικες, όπως δότες αίματος ή σε άλλα λιγότερο ή περισσότερο αντιπροσωπευτικά δείγματα πληθυσμού. Με βάση αυτόν τον τρόπο εκτίμησης των φυσιολογικών τιμών (σύγκριση με τον μέσο όρο τιμών των υγιών ενηλίκων ± 2 σταθερές αποκλίσεις) αρκετοί συγγραφείς προτείνουν να θεωρείται ως έλλειψη Βιταμίνης D επίπεδο χαμηλότερο των 12ng/ml (30nmol/l) μια τιμή που βρίσκεται συνήθως σε άτομα που δεν εκτίθενται στον ήλιο. Η κοινή πρακτική του να ορίζεται η επάρκεια σε Βιταμίνη D ανάλογα με τη σύγκριση με φυσιολογικές τιμές υγιών ενηλίκων έχει το μειονέκτημα ότι δεν λαμβάνει υπόψη το κλίμα, την έκθεση στον ήλιο και τις ενδυματολογικές συνθήκες που οδηγούν σε σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών (Κώτσα 2010).

Η χρήση φυσιολογικών τιμών που βασίζονται σε υγιείς πληθυσμούς μπορεί να μην είναι κατάλληλη και για έναν ακόμη λόγο. Τα επίπεδα 25(OH)D δεν υπόκεινται σε ομοιοστατική ρύθμιση, αλλά εξαρτώνται από τον τρόπο ζωής και τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος. Όταν τα επίπεδα της 25(OH)D μειώνονται τον χειμώνα λόγω απουσίας έκθεσης στον ήλιο, παρατηρείται μια αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων παραθορμόνης (PTH). Αυτό αποτελεί και τη βάση ενός φυσιολογικού μηχανισμού προσαρμογής. Η αύξηση της PTH είναι

ένας τρόπος άμυνας του οργανισμού στα επίπεδα Βιταμίνης D και ασβεστίου. Τα επίπεδα της PTH μεταβάλλονται στη διάρκεια της ημέρας και στη διάρκεια του χρόνου σε σχέση με τα επίπεδα ασβεστίου, τη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου. Αυτή η αύξηση PTH αποκαλείται συνήθως δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, αν και οι μέσες τιμές παραμένουν μέσα σε φυσιολογικά όρια. Εποχική μεταβολή της τιμής της PTH παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες. Μια αντίστροφη σχέση μεταξύ PTH και 25(OH)D παρατηρείται επίσης σε όλες τις ηλικίες. Είναι ίσως προτιμότερο να προσδιοριστούν οι τιμές αναφοράς της 25(OH)D ορού με βάση τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ή την αυξημένη οστική ανακατασκευή. Για παράδειγμα, μια διάκριση με βάση τα επίπεδα της PTH φαίνεται πιο λειτουργική. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι όταν συσχετίζονται οι συγκεντρώσεις PTH με τις συγκεντρώσεις 25(OH)D, η αύξηση στα επίπεδα της PTH διακόπτεται όταν η συγκέντρωση της 25(OH)D πλησιάζει τα 30ng/ml (78nmol/l). Χρησιμοποιώντας επομένως ως κριτήριο τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οι φυσιολογικές τιμές της 25(OH)D ορού είναι υψηλότερες και μάλλον περισσότερο κατάλληλες για να ορίσουν την επάρκεια ή την ανεπάρκεια της Βιταμίνης D (Κώτσα 2010).

Αν και οι μελέτες πληθαίνουν, δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία για το όριο της έλλειψης και επάρκειας Βιταμίνης D. Υπάρχει βέβαια η τάση στις νεότερες μελέτες να αυξάνεται το κατώτερο φυσιολογικό όριο ως αποτέλεσμα της επίγνωσης ότι δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και οστική απώλεια συνυπάρχουν με υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D ορού από αυτά που συνδέονται με την οστεομαλακία. Αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι το κατώτερο όριο της 25(OH)D τουλάχιστον για ενήλικες μεγαλύτερους από 49 ετών θα έπρεπε να είναι 20 (ή 30) και όχι 10ng/ml (Krall *et al.* 1989). Μάλιστα αρκετοί ερευνητές χρησιμοποιούν τον όρο "έλλειψη Βιταμίνης D" για την κατάσταση που συνδέεται με σοβαρή έλλειψη της εν λόγω βιταμίνης και οδηγεί σε οστεομαλακία και τον όρο "ανεπάρκεια Βιταμίνης D" για μέτρια έλλειψη η οποία συνοδεύεται από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (Charuy *et al.* 1997, Dawson-Hughes *et al.* 1996).

Ένας άλλος τρόπος αναγνώρισης της ήπιας ανεπάρκειας Βιταμίνης D αποτελεί η εκτίμηση της μείωσης της PTH μετά την αναπλήρωση με Βιταμίνη

D. Όταν η PTH μειώνεται περισσότερο από 15-20% μετά την αναπλήρωση με Βιταμίνη D αυτό μπορεί να υποδεικνύει κλινικά σημαντική ανεπάρκεια Βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης για τη ραλοξιφαίνη με 2529 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Βιταμίνη D (400-600 IU/ ημέρα) και ασβέστιο (50 0ngr/ ημέρα) έδειξαν ότι τα επίπεδα της PTH μειώθηκαν κατά 12% όταν τα βασικά επίπεδα της 25(OH)D ήταν χαμηλότερα από 20ngr/ml (50nmol/l) (Lips *et al.* 2001).

Επομένως φαίνεται εξαιρετικά δύσκολος ο καθορισμός σαφών διαγνωστικών κριτηρίων για την ήπια έλλειψη ή ανεπάρκεια Βιταμίνης D. Ο καθορισμός υψηλών επιπέδων 25(OH)D στο ελάχιστο φυσιολογικό όριο θα έχει ως αποτέλεσμα μια διάγνωση χωρίς κλινική σημασία και μια μη αναγκαία αναπλήρωση. Ο καθορισμός χαμηλών επιπέδων 25(OH)D στο ελάχιστο φυσιολογικό όριο θα έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία αναγνώρισης μιας διαταραχής, που θα οδηγήσει σε επιπλοκές, όπως οστική απώλεια σε αρκετούς ασθενείς (Lips 2001).

1.10.2 Στον Ελληνικό πληθυσμό

Η Ελλάδα θεωρείται μια χώρα με υψηλά επίπεδα ηλιακής ακτινοβολίας. Η σημαντική συνεισφορά του ηλιακού φωτός στη σύνθεση και διατήρηση των επιπέδων της Βιταμίνης D θα έκανε κάποιους να θεωρήσουν πως η έλλειψη ή η ανεπάρκεια Βιταμίνης D δεν είναι πρόβλημα που απασχολεί τον ελληνικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η έλλειψη/ ανεπάρκεια Βιταμίνης D είναι ένα θέμα παγκόσμιων διαστάσεων και δεν περιορίζεται μόνο σε χώρες χαμηλού επιπέδου ηλιακής ακτινοβολίας (Meeda *et al.* 2010, Levis *et al.* 2005).

Επομένως, έχει αποδειχθεί πως και στην Ελλάδα υπάρχουν ομάδες κινδύνου για έλλειψη/ ανεπάρκεια Βιταμίνης D, όπως :

- μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (Papadakis *et al.* 2015),
- γηραιότερος πληθυσμός ειδικά κατά τη διάρκεια του χειμώνα (Paparetrou *et al.* 2007) και
- γυναίκες σε περίοδο κύησης (McCall 2015).

1.10.3 Συστάσεις

Το ζήτημα «Βιταμίνη D τρόφιμα και συνιστώμενη κατανάλωση» απασχολεί ιδιαίτερα τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) κατά τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με αυτόν, η ιδανική ημερήσια πρόσληψη Βιταμίνης D προσεγγίζει τα 5μgr (200 IU) καθημερινά για τα παιδιά και τους ενήλικες μέχρι 50 ετών (συμπεριλαμβάνονται οι έγκυες και οι θηλάζουσες), 10μgr (400 IU) για τα άτομα 51-65 ετών και 15μgr (600 IU) για τα άτομα μεγαλύτερα από 65 ετών (Lamberts 2018).

Στην Ευρώπη, οι εθνικές συστάσεις για την πρόσληψη της Βιταμίνης D διαφέρουν από χώρα σε χώρα, αλλά τείνουν να είναι υψηλότερες. Συγκριτικά, το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ (Institute of Medicine, IOM) συστήνει την πρόσληψη 15μgr Βιταμίνης D την ημέρα για τα άτομα ηλικίας 1-70 ετών, και 20μgr για τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Αυτές οι δημοσιευμένες συστάσεις του IOM για το θέμα «Βιταμίνη D, τρόφιμα» αντανakλούν μια σημαντική αύξηση σε σχέση με την προηγούμενη έκδοσή τους: τρεις φορές αύξηση της συνιστώμενης πρόσληψης Βιταμίνης D στα παιδιά και μιάμιση με τρεις φορές αύξηση για τους ενήλικες μέχρι την ηλικία των 70 ετών, λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική πρόοδο της έρευνας στο πεδίο της Βιταμίνης D (Lamberts 2018).

Το ανώτατο ασφαλές όριο για την πρόσληψη της Βιταμίνης D, το οποίο έχει τεθεί από την Ευρωπαϊκή Επιστημονική Επιτροπή των Τροφίμων είναι τα 25μgr την ημέρα για τα βρέφη και τα παιδιά μέχρι την ηλικία των 10 ετών, και τα 50μgr την ημέρα για τον υπόλοιπο πληθυσμό. Συγκριτικά, το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ έχει ορίσει ως ανώτατο ασφαλές όριο για τη βιταμίνη D τα 25μgr την ημέρα για τα βρέφη 0-6 μηνών, τα 37,5μgr για τα βρέφη 6-12 μηνών, τα 62,5μgr για τα παιδιά 1-3 ετών, τα 75μgr για τα παιδιά 4-8 ετών και τα 100μgr για τα άτομα άνω των 9 ετών (Lamberts 2018).

1.11 Συσχέτιση επιπέδων Βιταμίνης D με παθήσεις

1.11.1 Οστεοπόρωση

Μετά την διακοπή της εμμηνου ρύσης είναι γνωστό ότι κάθε γυναίκα υφίσταται μία ραγδαία απώλεια της οστικής της μάζας, που κυμαίνεται από 4-13% (Γεωργιάδης *et al.* 1996), τουλάχιστον για την πρώτη 5ετία. Το αίτιο της

εντυπωσιακής αυτής πτώσης της οστικής μάζας οφείλεται στην απώλεια των οιστρογόνων τα οποία ρυθμίζουν διαμέσου των πυρηνικών υποδοχέων τους την λειτουργία του οστεοβλάστη. Απώλεια αυτού του ελέγχου έχει σαν αποτέλεσμα την υπερβολική αύξηση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και την δημιουργία τεραστίων οστεολυτικών κοιλοτήτων στην βασική πολυκυτταρική μονάδα, τέτοιων που η παράλληλη αύξηση της δραστηριότητας των οστεοβλαστών είναι αδύνατον να καλύψει. Έτσι προκαλείται λέπτυνση των οστικών δοκίδων αλλά και πλήρη εξάλειψη αυτών σε βαθμό που επηρεάζεται η δομική σταθερότητα των οστών και προκαλούνται εύκολα κατάγματα. Η υπερβολική δραστηριότητα των οστεοκλαστών οφείλεται στην απώλεια των οιστρογόνων τα οποία ανάμεσα σε άλλα προκαλούν

- ελάττωση του ρυθμού απόπτωσης των οστεοκλαστών,
- μείωση της έκκρισης ιντερλευκινών 1, 6 και TNF,
- μείωση της παραγωγής IGF-1, IGF-2, TGF-β και
- μείωση της απορρόφησης ασβεστίου που οφείλεται αφ' ενός στην μείωση των ενεργών μεταβολιτών της Βιταμίνης D, πιθανόν από μειωμένη παραγωγή της 1-α υδροξυλάσης του νεφρού (Gallagher *et al.* 1980), αφ' ετέρου στην ανεπάρκεια των υποδοχέων της βιταμίνης (τόσο σε αριθμό όσο και σε δραστικότητα) στα κύτταρα του εντέρου και των οστών (Ishibe *et al.* 1995).

Οι μεταβολές της απορρόφησης του ασβεστίου κατά την διάρκεια της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης είναι ένα θέμα που έχει προκαλέσει πολλές συζητήσεις με αντικρουόμενες απόψεις. Οι περισσότεροι πιστεύουν ότι η μείωση της απορρόφησης ασβεστίου στις αρχικές φάσεις της εμμηνόπαυσης είναι αποτέλεσμα μειωμένης παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ από τα νεφρά. Πράγματι η αύξηση της οστεόλυσης οδηγεί σε αύξηση του ασβεστίου του αίματος. Η υπερασβεστιαμία που δημιουργείται προκαλεί καταστολή της παραγωγής παραθορμόνης. Η μείωση της παραθορμόνης του αίματος έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής 1α-υδροξυλάσης από τα νεφρά με συνέπεια την μείωση της παραγωγής $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Αλλά δεν επηρεάζει μόνο η παραθορμόνη την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στα νεφρά,

σημαντική άμεση δράση έχουν και τα οιστρογόνα. Επομένως η έλλειψη οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση μειώνει και άμεσα και έμμεσα διαμέσου της παραθορμόνης, την παραγωγή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, με τελικό αποτέλεσμα να προκαλείται μείωση της απορρόφησης ασβεστίου από το έντερο. Πράγματι η χορήγηση οιστρογόνων αυξάνει:

- κατά 20-30% τα επίπεδα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στο πλάσμα,
- την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο και
- τα επίπεδα της παραθορμόνης στο πλάσμα (Gallagher *et al.*1980).

Η ηλικία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που προκαλούν οστεοπενία, ανεξάρτητα από το φύλο. Από την ηλικία των 40 ετών αλλά και νωρίτερα για μερικούς, η ισορροπία μεταξύ οστεόλυσης και οστεοπαραγωγής διαταράσσεται σε βάρος της οστεοπαραγωγής για άγνωστους μέχρι σήμερα λόγους. Πολλοί πιστεύουν ότι το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη φυσιολογική γήρανση των οστεοβλαστών και στην μειωμένη παραγωγή από αυτούς των διαφόρων κυτταροκινών που προωθούν την οστεοπαραγωγή. Αν όμως η ερμηνεία είναι μόνον αυτή, τότε δύσκολα θα μπορούσε να δικαιολογηθεί η φυσιολογική πόρωση των καταγμάτων των οστών ακόμη και σε πολύ προχωρημένες ηλικίες. Στη γεροντική οστεοπόρωση, σύγχρονες μελέτες δείχνουν, ότι συνυπάρχει αφ' ενός μείωση της παραγωγής οστίτη ιστού από πιθανή γήρανση των οστεοβλαστών, αφ' ετέρου αύξηση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η μεν γήρανση των οστεοβλαστών οδηγεί σε βαθμιαία ελάττωση της παραγωγής διαφόρων διεγερτικών δια την οστεοπαραγωγή κυτταροκινών όπως π.χ. οι ινσουλινοειδείς παράγοντες ανάπτυξης 1 και 2, ο TGF- β 2 και άλλοι, με επακόλουθο την μείωση των αυτοκρινικών και παρακρινικών ιδιοτήτων αυτών των κυττάρων και την ελλειμματική πλήρωση των κοιλοτήτων οστεόλυσης με νέον οστούν, ο δε δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός προκαλώντας διέγερση των οστεοκλαστών έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία βαθύτερων κοιλοτήτων οστεόλυσης στην αντίστοιχη φάση της οστικής αναδόμησης. Τελικά ο συνδυασμός βαθύτερων κοιλοτήτων με ελλειμματική πλήρωση θα οδηγήσει σε βαθμιαία αλλά συνεχή ελάττωση της οστικής μάζας και στη προοδευτική δημιουργία οστεοπόρωσης σε προχωρημένη ηλικία. Από

παθολογοανατομικής πλευράς, παρατηρείται βαθμιαία σπογγοποίηση και λέπτυνση του φλοιού των οστών και αύξηση της μυελικής κοιλότητας. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στη γεροντική ηλικία οφείλεται σε χρόνια διαταραχή της απορρόφησης του ασβεστίου από χρόνια υποβιταμίνωση D. Η μείωση του ενεργού μεταβολίτη της Βιταμίνης D οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης ασβεστίου και του φωσφόρου από το έντερο και χρόνια υπασβεστιαϊμία και υποφωσφαταιμία, γεγονός που έχει σαν επακόλουθο την συνεχή διέγερση των παραθυρεοειδών αδένων και την έκκριση παραθορμόνης. Η παραθορμόνη δρα αφ' ενός στα νεφρά αυξάνοντας την παραγωγή 1α-υδροξυλάσης, άρα έμμεσα την παραγωγή 1,25(OH)₂D₃, εφ' ετέρου στα οστά διεγείροντας τους οστεοκλάστες (διαμέσου των οστεοβλαστών) αυξάνοντας την οστεόλυση. Με αυτόν τον μηχανισμό απορροφάται περισσότερο ασβέστιο από το έντερο, αλλά και αποδεσμεύεται και περισσότερο ασβέστιο από τα οστά και τελικά επανέρχεται η φυσιολογική τιμή ασβεστίου στο αίμα. Και εάν μεν η δράση της παραθορμόνης στα νεφρά δεν έχει ιδιαίτερες επιπτώσεις, η δράση της στα οστά αυξάνοντας την οστεόλυση προκαλεί οστεοπόρωση. Πολλοί πιστεύουν ότι ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η υποβιταμίνωση D στους ηλικιωμένους δημιουργούν μία μικτή νοσολογική οντότητα τη οστεοπορωμαλάκυνση. Μελέτες έδειξαν ακόμη ότι ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στην γεροντική οστεοπόρωση οφείλεται όχι μόνο στην αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης αλλά και σε αύξηση του αριθμού των κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων (υπερτροφία) που οφείλεται στην έλλειψη του ελέγχου των παραθυρεοειδών από την 1,25(OH)₂D₃ και γι αυτό και η χορήγηση μόνον ασβεστίου δεν λύνει το πρόβλημα (Ledger *et al.* 1994). Επομένως η χορήγηση εξωγενούς βιταμίνης D και ασβεστίου στις μεγάλες ηλικίες αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής (Meunier 1991).

Ένας ακόμη παράγοντας που αυξάνει την συχνότητα των καταγμάτων στις μεγάλες ηλικίες είναι και η σταθερά μειωμένη μυϊκή μάζα. Είναι γνωστό ότι το φυσιολογικό μυϊκό σύστημα αφ' ενός προστατεύει μηχανικά τα οστά, αφ' ετέρου βοηθά στη καλύτερη στήριξη και βάδιση των ηλικιωμένων ατόμων. Πρόσφατες εργαστηριακές μελέτες απέδειξαν ότι η βιταμίνη D διαθέτει επαρκή αριθμό ειδικών υποδοχέων στο μυϊκό κύτταρο και διαμέσου αυτών ελέγχει την

διακίνηση του ασβεστίου μέσα σ' αυτό (Simpson *et al.* 1985). Τα ευρήματα αυτά ήρθαν να επιβεβαιώσουν κλινικές μελέτες που έδειξαν ότι σε χρόνιες καταστάσεις όπου υπάρχει υποβιταμίνωση D όπως πχ σε σύνδρομα δυσαπορρόφησης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οστεοπόρωση, το μυϊκό σύστημα δυσλειτουργεί και παρουσιάζει έντονη αδυναμία αλλά και διαταραχές στην συστατικότητα και χάλαση των διαφόρων μυϊκών ομάδων (Boland 1986). Σ' αυτές τις περιπτώσεις χορήγηση 1,25(OH)₂D₃ σε μικρές δόσεις επανάφερε το μυϊκό σύστημα σε φυσιολογικά πλαίσια (Henderson *et al.* 1974).

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως οι πτώσεις των ηλικιωμένων είναι ο κυριότερος λόγος θανατηφόρων τραυματισμών στις ηλικίες από 65 ετών και πάνω. Το 2007 περισσότεροι από 18.000 ηλικιωμένοι πέθαναν από αυτόματες πτώσεις στις ΗΠΑ και ο αριθμός αυτός ανέρχεται κάθε χρόνο. Σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) η συστηματική λήψη Βιταμίνης D επιτρέπει στους ηλικιωμένους να ασκούνται περισσότερο και η φυσιοθεραπεία, εάν κάνουν, να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Εννέα μελέτες στις οποίες οι ασθενείς που συμμετείχαν ελάμβαναν συστηματικά Βιταμίνη D για 6 έως 36 μήνες, παρουσίασαν 17% μείωση του κινδύνου από πτώσεις (Moyer 2012).

1.11.2 Ραχίτιδα - Οστεομαλακία

Η ραχίτιδα και η οστεομαλακία είναι νοσήματα χαρακτηριζόμενα από ανεπαρκή επιμετάλλωση των οστών και των χόνδρων στα παιδιά και των οστών στους ενήλικες. Η ραχίτιδα διακρίνεται σε διάφορους τύπου:

- διαιτητική ραχίτιδα (ανεπάρκεια Βιταμίνης D),
- ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη Βιταμίνη D,
- ραχίτιδα ανθεκτική στη Βιταμίνη D και
- δευτεροπαθής ραχίτιδα.

Η ραχίτιδα είναι μια σημαντική κατάσταση δημόσιας υγείας που επηρεάζει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά. Δείχνει ελαττωματική μεταλλοποίηση ή ασβεστοποίηση οστών λόγω ανεπάρκειας ή μειωμένου μεταβολισμού της βιταμίνης D ή του ασβεστίου. Η ραχίτιδα θεωρήθηκε νόσος ανεπάρκειας κατά την πρώιμη βιομηχανική επανάσταση. Έχει εξαλειφθεί τόσο από τον

ανεπτυγμένο κόσμο όσο και από τις αναπτυσσόμενες χώρες. Αυτή η εξαφάνιση στις αρχές της δεκαετίας του 1960 οφειλόταν κυρίως στην αναγνώριση του ρόλου του ηλιακού φωτός στην ομοιοστάση της βιταμίνης D, στην παραγωγή γάλακτος και στον υψηλότερο επιπολασμό της χρήσης του εκτός από τη χρήση παρασκευασμάτων πολυβιταμινών. Πρόσφατα, η κατάσταση αυτή επανεμφανίστηκε σε πολλά μέρη του κόσμου, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων βιομηχανικών χωρών (Chesney, 2003). Έχει επίσης αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα σε πολλές αραβικές χώρες με πολλή ηλιοφάνεια όπως η Σαουδική Αραβία, τα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, το Κουβέιτ και η Αίγυπτος (Bassiletal., 2013). Αυτή η επανεμφάνιση οφείλεται εν μέρει σε κοινωνικο-πολιτιστικούς παράγοντες όπως η έλλειψη έκθεσης στο ηλιακό φως, στον παρατεταμένο θηλασμό χωρίς συμπληρωματική χορήγηση, στην ανεπάρκεια μητρικής βιταμίνης D και στην κακή πρακτική απογαλακτισμού και χαμηλότερη εκπαίδευση στη μητέρα (Bivins, 2014).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι ερευνητές ανέφεραν αύξηση των περιπτώσεων ραχίτιδας μεταξύ παιδιών άλλων εθνοτήτων που δεν είχαν επαρκή έκθεση στον ήλιο λόγω θρησκευτικών ή πολιτιστικών λόγων. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με αυτή την αύξηση, μαζί με αυξημένα περιστατικά νεογνικής υπασβεστιαϊμίας. Έχει επίσης προταθεί ότι η μειωμένη οστική μάζα στα εν λόγω παιδιά θα αυξήσει επίσης τον κίνδυνο για οστεοπορωτικά κατάγματα στη μετέπειτα ζωή (*SocietyclinicalpracticeguidelineJ. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (2011), pp. 1911-1930).

Για να αποφευχθεί η ραχίτιδα σε υγιή μωρά, παιδιά και εφήβους, η AAP έχει ξεκινήσει κατευθυντήριες γραμμές για τη λήψη βιταμίνης D. Τα βρέφη που θηλάζουν θα πρέπει να λαμβάνουν ημερησίως συμπληρωματική δόση 400 IU/ημέρα βιταμίνης D από τις πρώτες ημέρες της ζωής τους, είτε με την προσλαμβανόμενη τροφή σε συνδυασμό με έκθεση στο UV, είτε με συμπληρωματική χορήγηση. Παράλληλα συνιστάται η συμπλήρωση των μητέρων που θηλάζουν με >400 IU/ ημέρα (Kaushal&Magon, 2013). Υψηλότερες δόσεις συμπληρώματος βιταμίνης D μπορεί να είναι απαραίτητες για την επίτευξη της φυσιολογικής κατάστασης της βιταμίνης D σε παιδιά με αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D, όπως τα άτομα με χρόνια

δυσασπορρόφηση λίπους και τα άτομα με χρόνια λήψη φαρμάκων κατά των κρίσεων (Kaushal and Magon, 2013b).

Η ήπια έως μέτρια ραχίτιδα θεραπεύεται με πρόσληψη: Βιταμίνης D 300.000-600.000 IU (10.000-15.000mcgr) ενδομυϊκά εφάπαξ ή Βιταμίνης D 2.000-6.000 IU/24ωρο (50-150mcgr/24ωρο) *per os* επί 30 συνολικά ημέρες. Η ίαση μπορεί να εξακριβωθεί μετά από 2-4 εβδομάδες και ολοκληρώνεται τυπικά μετά από 45-60 ημέρες.

Η σοβαρή ραχίτιδα με υπασβεστιαϊμία θεραπεύεται με πρόσληψη: 10 mL γλυκονικού ασβεστίου 10% (100mgr/mLt) ενδοφλεβίως. Η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου 50-125mgr/kg/δόση κάθε 6 ώρες (200-500mgr/kg/24ωρο), ώστε να αυξηθεί το ασβέστιο του ορού σε επίπεδα 6,5-7,0mgr/dL.

Οι παραμορφώσεις της ραχίτιδας αναστρέφονται εάν εφαρμοσθεί έγκαιρα θεραπεία. Πάντως, εάν οι οστικές αλλοιώσεις είναι προχωρημένες, μπορεί να παραμείνουν μόνιμες σκελετικές παραμορφώσεις (κύρτωση μακρών οστών, βλαισότητα γονάτων, παραμορφώσεις θωρακικής κοιλότητας και ΣΣ ή σκελετικές δυσπλασίες).

Η κλινική εικόνα της οστεομαλακίας, που έχει αντίστοιχες αιτίες με την ραχίτιδα έχει ως ακολούθως. Η θεραπεία της οστεομαλακίας από διατροφική έλλειψη Βιταμίνης D περιλαμβάνει τη χορήγηση 5.000 UI Βιταμίνης D και 1gr ασβεστίου τη μέρα ημερησίως για 4-6 εβδομάδες. Στη συνέχεια 400 UI (10mgr) Βιταμίνης D ημερησίως και συμπλήρωμα ασβεστίου εάν δεν υπάρχει επαρκής διατροφική πρόσληψη.

Οι παραπάνω πληροφορίες χωρίς παραπομπή αντλήθηκαν από την διαδικτυακή ιατρική βάση δεδομένων www.e-rheumatologia.gr.

1.11.3 Επιληψία

Η χρόνια χορήγηση αντιεπιληπτικών αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την οστεοπόρωση. Φαίνεται ότι καθώς ενισχύουν τις μεταβολικές διεργασίες στο ήπαρ (επαγωγή) προκαλούν ταχύτερο μεταβολισμό της Βιταμίνης D με επακόλουθο την μείωση των δραστικών επιπέδων της στο αίμα και τους ιστούς. Ακόμη μερικά από αυτά όπως η διφαινυλδαντοΐνη και η φαινοβαρβιτάλη έχουν και άμεση τοξική δράση στον οστικό μεταβολισμό

καταστέλλοντας τόσο την οστεοβλαστική όσο και την οστεοκλαστική φάση σε κυτταροκαλλιέργειες. Συμπερασματικά αξίζει να σημειωθεί πως τα άτομα που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά θα πρέπει να προτιμούν την λήψη ενός φαρμάκου παρά συνδυασμών όπου οι ανεπιθύμητες δράσεις στα οστά αθροίζονται, να λαμβάνουν επαρκή ποσά Βιταμίνης D και ασβεστίου και να αποφεύγουν να λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα όπως η γλουταθίμιδη και η ριφαμπικίνη που προκαλούν κι αυτά έντονα ηπατικά επαγωγικά φαινόμενα. (Hahn *et al.* 1979).

1.11.4 Βιταμίνη D και ανοσοποιητικό σύστημα

Η 1,25(OH)₂D έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων, όπως για παράδειγμα την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, την επαγωγή της τελικής κυτταρικής διαφοροποίησης, την αναστολή της αγγειογένεσης, τη διέγερση της παραγωγής ινσουλίνης και την αναστολή της παραγωγής ρενίνης. Εκτός από τη σημαντική επίδραση στον μεταβολισμό του ασβεστίου των οστών, η 1,25(OH)₂D ασκεί ισχυρές ανοσοτροποποιητικές δράσεις σε πολλά έμφυτα και επίκτητα ανοσολογικά κύτταρα. Υποδοχείς της Βιταμίνης D εκφράζονται ευρέως στους περισσότερους τύπους κυτάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα T-λευκοκύτταρα και τα B-λευκοκύτταρα (Nagpal *et al.* 2005). Η 1,25(OH)₂D έχει ανοσοκατασταλτική δράση (Pelajo *et al.* 2010) και φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως ο διαβήτης τύπου 1, η πολλαπλή σκλήρυνση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ακόμη, η ανεπάρκεια της Βιταμίνης D έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, παθολογικά επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδη διαβήτη. Καθώς αυτή η ορμόνη επηρεάζει τα οστά και το ανοσοποιητικό σύστημα με ποικίλους τρόπους, οι ρευματολόγοι δεν μπορούν να αγνοήσουν την ενδεχόμενη δυναμική της επίδραση στα παιδιατρικά ρευματολογικά νοσήματα (Vojinovic and Cimaz 2015).

Στην Iowa Women's Health Study η μεγαλύτερη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D (από τη διατροφή και τα συμπληρώματα) συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Merlino *et al.* 2004). Πρόσφατα, σε 130 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και μέση διάρκεια νόσου 6 έτη εντοπίστηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της

25(OH)D και των κλινικών παραμέτρων της ενεργότητας της νόσου, καθώς και της ιντερλευκίνης 23 (IL-23) και της ιντερλευκίνης 17 (IL-17). Προτάθηκε μάλιστα ότι η ανεπάρκεια της Βιταμίνης D ίσως εμπλέκεται στην αιτιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Hong *et al.* 2014). Οι IL-23 και IL-17 επάγουν τη χρόνια φλεγμονή μέσω της διαφοροποίησης και της ενεργοποίησης των Τ-λευκοκυττάρων 17 (Th17). Ισχυρές ενδείξεις συνηγορούν στο γεγονός ότι η 1,25(OH)₂D αναστέλλει την έκκριση των Th17, που φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων (Huang 2012).

Κεφάλαιο 2: Ερευνητική Ανασκόπηση

2.1 Έλλειψη Βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D παρατηρείται κυρίως εάν ακολουθείται αυστηρή χορτοφαγική διατροφή, καθώς η πηγή πρόσληψης της είναι βασισμένη στα ζώα. Η περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και το σκουρόχρωμο δέρμα, αποτελούν επίσης παράγοντες έλλειψης της βιταμίνης D. Τα βρέφη μπορεί ενδεχομένως να γεννηθούν με μικρότερο βάρος, ενώ οι μητέρες είναι πιθανόν να οδηγηθούν σε διαβήτη κύησης, οστικές διαταραχές, προεκλαμψία, οστεοπόρωση, υποασβεσταιμία και υπέρταση. Η έλλειψη βιταμίνης D συνδέεται άμεσα με σοβαρές επιπλοκές σε μητέρες και νεογνά, προκαλώντας ραχίτιδα, κακή εμβρυϊκή ανάπτυξη και παιδικό έκζεμα σε νεογνά. Το υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D οδήγησε τους επαγγελματίες να δώσουν έμφαση στην ανάπτυξη σχετικών προληπτικών μέτρων (Deena H. ElSORI et al., 2018).

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει αναγνωριστεί ως ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας, το οποίο αυξάνεται συνεχώς με σταθερό ρυθμό ανά την υφήλιο. Η βιταμίνη D προέρχεται από την UV-B ακτινοβολία και συντίθεται στο δέρμα με τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν. Ωστόσο, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μαζί με τον σύγχρονο τρόπο ζωής συχνά περιορίζουν την έκθεση στο ηλιακό φως. Η περιορισμένη έκθεση στο ηλιακό φως σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή, οδηγεί συνήθως σε ανεπάρκεια της βιταμίνης. Επιπλέον, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός οστικών επιπλοκών, που επηρεάζουν συνήθως την ευημερία των ασθενών. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει δυσμενή αποτελέσματα σε μητέρες, νεογνά και παιδιά. Είναι γεγονός ότι τα χαμηλά επίπεδα σε βιταμίνη D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνδέονται άμεσα με ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Έχει διαπιστωθεί ότι η βιταμίνη D σε επίπεδα κάτω από το φυσιολογικό συνδέεται με την κατάθλιψη (Anglin et al., 2013), το καρκίνο του μαστού (Bauer et al., 2013), τον διαβήτη τύπου 2 (Forouhi et al., 2012, Mitri et al., 2011), το διαβήτη τύπου 1 (Dong et al., 2013), τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Motiwala & Wang, 2012), ανοσολογικές ασθένειες (Aranow, 2011), λοιμώξεις (Walker & Modlin, 2009) και αυτισμό (Mazahery et al., 2016).

Η έκθεση στο ηλιακό φως έχει συχνά σημαντική επίδραση στο επίπεδο βιταμίνης D στο ανθρώπινο σώμα. Οι επιπτώσεις της έκθεσης στο φως του ήλιου εξαρτώνται από το χρώμα του δέρματος, το βάρος, τα γεωγραφικά πλάτη και τις εποχές. Ενώ το φως του ήλιου αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τη βιταμίνη D, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής –AAP (1999) συμβουλεύει την αποφυγή της έκθεσης του δέρματος στο άμεσο ηλιακό φως σε παιδιά και βρέφη, ενώ εισηγείται προστασία με ρουχισμό και αντηλιακούς δείκτες, πράγμα που οδηγεί συνήθως σε μειωμένη έκθεση στον ήλιο και τελικά σε ανεπάρκεια βιταμίνης D. Το μητρικό γάλα είναι φτωχή πηγή βιταμίνης D όταν η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία είναι μειωμένη και έτσι αυξάνεται η εξάρτηση στις διαιτητικές πηγές βιταμίνης D, όπως επίσης τα συμπληρώματα διατροφής για βρέφη και παιδιά. Η μητρική 25 (OHD), διασχίζει ελεύθερα τον ανθρώπινο πλακούντα (Kovacs, 2008.a). Η κατάσταση της μητρικής βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σημαντική για τη βιταμίνη D του παιδιού, όχι μόνο στη νεογνική περίοδο αλλά εκτείνεται επίσης και στην πρώιμη βρεφική ηλικία (Kovacs, 2008.b, Salle et al., 2000).

2.2 Επιδημιολογία ανεπάρκειας βιταμίνης D

Σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτιμάται ότι ένας σημαντικός αριθμός ατόμων μπορεί να επηρεαστεί είτε από ανεπάρκεια βιταμίνης D, είτε από έλλειψη (Holick, 2011.b). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D παρατηρείται σε ποσοστό έως και 60% των γυναικών του Καυκάσου (Bodnar, 2007) και το ποσοστό των γυναικών με σκουρόχρωμο δέρμα εκτιμάται ότι πάσχει από ακόμα μεγαλύτερη έλλειψη (Ginde et al., 2009). Ακόμη και σε περιοχές με άφθονη ηλιοφάνεια, η ανεπάρκεια ή η έλλειψη της βιταμίνης D είναι εξαιρετικά συχνή στις γυναίκες. Για παράδειγμα, το 80% των εγκύων γυναικών στην Αιθιοπία είχαν έλλειψη βιταμίνης D και στην Ινδία το 66% (Feleke et al., 1991). Η έλλειψη βιταμίνης D είναι πιο συνηθισμένη στις χώρες όπου το κεφάλι και το σώμα καλύπτεται λόγω θρησκευτικών και κοινωνικών ηθικών αρχών.

Στο Κουβέιτ, το 40% των μητέρων και το 60% των νεογνών, παρουσίασαν ανεπάρκεια βιταμίνης D αμέσως μετά την γέννηση (Molla et al., 2005), ενώ προηγούμενη μελέτη από το Κουβέιτ ανέφερε ότι περισσότερο από το 75% των εγκύων γυναικών και περίπου το 90% των νεογνών τους είχαν επίπεδο 25 (OHD), μικρότερο από 20 ng/ml (Ramavat, 1999). Στο Κατάρ, 48% των

εγκύων γυναικών ανέφεραν ότι έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D (Beneretal., 2013). Στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα, (Dawoduetal. 2003) κατέδειξαν ότι είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό μεταξύ των μητέρων και των θηλαζόντων βρεφών τους. Τα αποτελέσματα παρείχαν αιτιολόγηση για τη συμπλήρωση βιταμίνης D από θηλάζοντα βρέφη και μητέρες (Dawodu et al. 2003.b).

Η τελευταία επανεξέταση ήταν βασισμένη στην εξέταση πέντε μικρών τυχαιοποιημένων πειραμάτων ελέγχου. Όλες οι αναφορές επισυνάπτουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της μητρικής βιταμίνης D και των διαφόρων αποτελεσμάτων υγείας της μητέρας και του παιδιού.

Από την άλλη πλευρά, έχει διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της μητρικής βιταμίνης D και της ιδιαίτερης έκβασης της υγείας των παιδιών, όπως οι λοιμώξεις. Υπάρχουν ορισμένα πιθανά μονοπάτια που υποδεικνύουν μια σχέση μεταξύ της μητρικής στάθμης βιταμίνης D και της προδιάθεσης των παιδιών σε λοιμώξεις. Η βιταμίνη D έχει άμεσο ρόλο στην παραγωγή αντί-μικροβιακών πεπτιδίων όπως η καθελισιδίνη, η οποία μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη μόλυνσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και /ή της πρώιμης παιδικής ηλικίας (Lyman & Fawzi, 2012, Chesney, 2010).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2.1. Οι στόχοι να έχουν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D (D. Yuan, L. etal 2011)

Development goals	WHY it is important for mothers and children to have adequate levels of Vitamin D?
Eliminate intense poverty and hunger	Well-nourished mothers are able to provide better healthcare to their children and likely to have healthy infants. The infants are less probable to suffer from malnutrition.
Reduce the toll of Child mortality	Well-nourished women are less probable to have babies with low-birth weight and the infants are less likely to die in infancy.
Develop maternal health	Women are less likely to suffer bleeding during and after childbirth

and they suffer less fatal infections

Μία πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης εμφάνισης νεογνικής σήψης και των χαμηλών επιπέδων της μητρικής βιταμίνης D (Cetinkaya, 2015). Μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι οι οδοί της βιταμίνης D μπορεί να εμπλέκονται στην ευαισθησία και την έκβαση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B, που αποκτήθηκε νωρίς στη ζωή (Chatzidaki et al., 2012). Η βακτηριακή κολπίτιδα, μια πολύ επικρατούσα κολπική λοίμωξη που προδιαθέτει δυσμενή αποτελέσματα στην εγκυμοσύνη, σχετίζεται επίσης με ανεπάρκεια της μητρικής βιταμίνης D κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Bodnaretal., 2009). Στη Νέα Ζηλανδία βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος κίνδυνος λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος (κρυολογήματα, βήχας, λοίμωξη στο στήθος και στο αυτί) σε βρέφη ηλικίας 3 μηνών, με επίπεδα αίματος 25 (OH) D στον ομφάλιο λώρο και πλακούντα μικρότερα από 25 nmol/dl (Camargo, 2011).

Σε αντίθεση με αυτή την άποψη, μια μελέτη παρακολούθησε τα παιδιά σε ηλικία 9 μηνών και διαπίστωσε ότι οι μητέρες στο ανώτατο τεταρτημόριο των 25 (OH) D καταστάσεων στην ύστερη εγκυμοσύνη, ήταν πολύ πιο πιθανό να αναφέρουν τα παιδιά τους με διάγνωση πνευμονίας ή βρογχιολίτιδας σε σύγκριση με εκείνες στο κατώτερο τεταρτημόριο (Galeetal., 2008).

Έτσι, τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν ήταν ποτέ καθοριστικά παρά τη βιολογική ευλογοφάνεια της σχέσης μεταξύ των μητρικών επιπέδων της βιταμίνης D και των λοιμώξεων.

2.3 Οστεοπενία του νεογνού

Η οστεοπενία στα πρόωρα νεογνά ή η κακή οργανοποίηση του οστού είναι μια σχετικά συχνή επιπλοκή σε πρόωρα βρέφη με εκείνα κάτω από 1000 g και λιγότερο από 30 εβδομάδες κύησης που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο. Η μεταβολική οστική ασθένεια (MBD) των πρόωρων βρεφών ορίζεται ως μείωση της ορυκτής περιεκτικότητας σε οστά σε σχέση με το αναμενόμενο επίπεδο οργανοποίησης, για βρέφος συγκρίσιμου μεγέθους ή ηλικίας κύησης σε συνδυασμό με ραδιογραφικές και βιοχημικές μεταβολές (Akshaya et al., 2009).

Η πρόωρη γέννηση είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για το MBD λόγω των εξής:

- Η περισσότερη εναπόθεση ασβεστίου και φωσφόρου συμβαίνει κατά το τρίτο τρίμηνο
- Το ανθρώπινο γάλα έχει περιορισμένες συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου
- Το πεπτικό σύστημα των πρόωρων νεογνών έχει κακές απορροφητικές ιδιότητες

Ο τρέχων ρυθμός της MBD στα βρέφη (VLBW) είναι άγνωστος χωρίς καθολική συναίνεση ως προς τον ορισμό του. Η αναφερόμενη επίπτωση κυμαίνεται από 10-55% σε βρέφη <1500 g (Harrison&Gibson, 2013).

Μια πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε επιπτώσεις πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων 25-OH-D στο αίμα του ομφάλιου λώρου των αραβικών πρόωρων βρεφών στη Μέση Ανατολή, πιθανώς λόγω της πολύ χαμηλής κατάστασης της βιταμίνης D στη μητέρα (*Pediatrics, AAP clinicalreport, 2013*). Στο Κουβέιτ στο νοσοκομείο μητρότητας στη νεογνική μονάδα, το ποσοστό εμφάνισης ήταν 26% το 2001 (43/168 βρέφη <1500 που μειώθηκαν στο 11,4% το 2009 (28/244 βρέφη <1500) "μη δημοσιευμένα δεδομένα").

Βελτιώσεις στις διατροφικές πρακτικές στο νεογνικό τμήμα με έγκαιρη σίτιση και προσθήκη επαρκούς συμπλήρωσης ασβεστίου και φωσφόρου στην πρόωρο σίτιση, προστιθέμενη σε αυτή την έγκαιρη επαρκή συμπλήρωση της βιταμίνης D μαζί με την περιορισμένη χρήση των μεταγεννητικών στεροειδών στο τμήμα, συνέβαλαν στην πτώση στην επίπτωση της MBD στη μονάδα αυτή.

Η αιτιολογία της MBD είναι πολύπλοκη και σχετίζεται τόσο με τους θρεπτικούς παράγοντες (ανεπαρκής πρόσληψη ορυκτών), τις ορμόνες (βιταμίνη D), όσο και με τους μηχανικούς παράγοντες (έλλειψη μηχανικής καταπόνησης στα οστά). Η αύξηση του ασβεστίου και του φωσφόρου αυξάνεται εκθετικά στο έμβρυο κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, με το 80% να υπάρχει στον όρο. Για να επιτευχθούν παρόμοια ποσοστά για φυσιολογική ανάπτυξη και μεταλλοποίηση των οστών, τα μικρά πρόωρα βρέφη απαιτούν υψηλότερες προσλήψεις ασβεστίου και φωσφόρου ανά χιλιόγραμμο σε σύγκριση με τα

βρέφη με διάρκεια θηλασμού. Οι συνιστώμενες συστάσεις ποσότητας από το AAP: 140-160 mg ασβέστιο/100 kcal και 95 έως 108mg φωσφόρου/100 kcal (Dawodu, 2011).

Η κλινική έναρξη της MBD είναι συνήθως μεταξύ 6 και 12 εβδομάδων μετά τη γέννηση. Το MBD έχει σημαντική νοσηρότητα και χαρακτηρίζεται από μια σειρά γεγονότων. Αρχικά ξεκινά με βιοχημικές ενδείξεις διαταραγμένου μεταβολισμού μεταλλικών στοιχείων (χαμηλό φωσφορικό άλας και υψηλή αλκαλική φωσφατάση). Στη συνέχεια, ακολουθείται από μειωμένη οργανοποίηση των οστών που οδηγεί σε μη φυσιολογική αναμόρφωση του οστού και μειωμένη γραμμική ανάπτυξη, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εξασθένηση της αναπνευστικής κατάστασης και των καταγμάτων στην οξεία νεογνική φάση και αυτό μπορεί να επηρεάσει τη γραμμική ανάπτυξη αργότερα στην παιδική ηλικία. Το MBD στα πρόωρα βρέφη έχει μακροχρόνιες επιπλοκές που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία των οστών στην ενηλικίωση (Harrison&Gibson, 2013. Dawodu, 2011. Fewtrell, 2011).

Συμπερασματικά, το επίπεδο βιταμίνης D στον ορό είναι χαμηλότερο στην περιοχή της Μέσης Ανατολής και της Βόρειας Αφρικής (MENA). Η έλλειψη δημογραφικών μελετών όσον αφορά τα νεογνά, τα βρέφη, τους εφήβους και τις έγκυες γυναίκες αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την επίλυση ή την ελαχιστοποίηση αυτού του χρόνιου συνεχιζόμενου προβλήματος. Είναι γεγονός ότι ο βαθμός επικράτησης της ανεπάρκειας της βιταμίνης D συνδέεται άμεσα με την ανάπτυξη οξείας έως σοβαρής επιπλοκής των μητέρων και των νεογνών.

Επιπλέον, οι επιπλοκές που σχετίζονται με ραχίτιδα παρατηρήθηκαν επίσης στα παιδιά που πάσχουν από ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επομένως, τα συμπληρώματα βιταμίνης D συνδέονται άμεσα με τη μείωση των επιπλοκών στις μητέρες, στα νεογνά και στα παιδιά.

2.4 Συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D

Μελέτη περιλάμβανε τη συμπληρωματική χορήγηση 100.000 IU βιταμίνης D/ημέρα (2,5 mg/ημέρα) κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες με υπερθυρεοειδισμό για τη βελτιστοποίηση του ασβεστίου στον ορό

(Goodenday&Gordon, 1971, Greeretal., 1984). Τα παιδιά που γεννήθηκαν από την υψηλή αυτή χορήγηση εξετάστηκαν σε ηλικίες που κυμαίνονταν από 6 εβδομάδες έως 16 ετών. Αρκετά παιδιά επίσης εξετάστηκαν αρκετές φορές σε διάστημα 4 ετών. Η εξέταση περιελάμβανε τον έλεγχο στο πρόσωπο, στο στήθος, τους πνεύμονες, την πλάτη, την κοιλιά και τα περιφερειακά αγγεία. Τέλος, φάνηκε πως κανένα από τα παιδιά δεν είχε κάποιο κλινικό εύρημα που να οφείλεται σε παιδική υπερασβεστιαμία.

Ωστόσο δεν υπάρχουν στοιχεία σε ανθρώπους που να δείχνουν ότι ακόμη και μια δόση 100 000 IU/ημέρα της βιταμίνης D, για παρατεταμένο χρονικό διάστημα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να προκαλέσει οποιαδήποτε επιβλαβή αποτελέσματα.

Φαρμακολογικές δόσεις 1,25 (OH) 2D3 που δόθηκαν σε γυναίκες για να θεραπεύσουν τη ραχίτιδα από υποασβεστιαμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν προκάλεσε καμία αρνητική επίδραση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Τα βρέφη αξιολογήθηκαν από elfin facies και SAS (Marxetal., 1980).

Η βιβλιοθήκη Cochrane δημοσίευσε επισκόπηση της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Mahomed&Gulmezoglu, 2002) και εντόπισε 7 μελέτες για το εν λόγω θέμα (Brookeetal., 1980, Cockburnetal., 1980, Delvinetal., 1986, Houhala, 1985, Brookeetal., 1981, Maxwellletal., 1981, Maryaetal., 1981). Ωστόσο, μόνο 4 από τις μελέτες ανέφεραν κλινικά αποτελέσματα (Brookeetal., 1980.b, Cockburnetal., 1980.b, Brookeetal., 198.b, Maxwellletal., 1981.b).

Η επισκόπηση του Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αξιολόγηση των απαιτήσεων και των αποτελεσμάτων της συμπλήρωσης βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρακάτω παρουσιάζονται σχετικές κλινικές μελέτες που προσφέρονται από την επισκόπηση του Cochrane και επιπλέον 3 πρόσθετες ενδιαφέρουσες μελέτες που εντοπίστηκαν.

Οι πρώτες μελέτες που βασίζονταν στην συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Μελέτη σε μητέρες Ασιατικής και Βρετανικής καταγωγής, απέδειξε ότι η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης νεογνών με

χαμηλό βάρος για ηλικία κύησης, γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σχέση με τις μητέρες που έλαβαν 1000 IU (25 g) βιταμίνης D2/ημέρα κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε αυτή τη μελέτη έδειξε σοβαρή υποβιταμίνωση D. Μελέτες παρακολούθησης διεξήχθησαν σε μητέρες Ασιατικής καταγωγής οι οποίες επίσης έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο είτε 1000 IU βιταμίνης D2/ημέρα κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν φανερώνουν ότι κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, τα βρέφη στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο παρουσίαζαν μικρότερο σωματικό βάρος και χαμηλότερο ποσοστό ανάπτυξης από ότι τα βρέφη των μητέρων που έπαιρναν συμπλήρωμα (Brookeetal., 1980.c).

Πραγματοποιήθηκε μελέτη 1000 εγκύων γυναικών στο Ηνωμένο Βασίλειο οι οποίες έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης D με 400 IU (10 g) βιταμίνης D2/ημέρα ή έλαβαν εικονικό φάρμακο από την 12η εβδομάδα κύησης και μετά. Η χορήγηση των 400 IU οδήγησε σε ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ορού 25 (OH) D από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Cockburnetal.,c). Παρατηρήθηκε δυσλειτουργία στο σχηματισμό οδοντικού σμάλτου σε παιδιά ηλικίας 3 ετών στην ομάδα με εικονικό φάρμακο.

Μελέτη τυχαιοποιημένης διπλής δοκιμής βιταμίνης D (1000 IU/ημέρα) κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης σε Ασιατικής καταγωγής γυναίκες που ζουν στο Λονδίνο, διαπίστωσαν ότι οι μητέρες που λάμβαναν συμπλήρωμα είχαν μεγαλύτερη αύξηση βάρους. Πιο συγκεκριμένα είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ρετινόλης στο πλάσμα και προαλβουμίνης, κάτι που δείχνει καλύτερη πρωτεϊνικά-θερμιδική διατροφή (Maxwelletal., 198.b). Τα βρέφη που γεννηθήκαν από την ομάδα που δεν λάμβανε συμπληρώματα είχε δυο φορές χαμηλότερες συγκεντρώσεις πρωτεΐνης δεσμεύσεως ρετινόλης από ότι τα βρέφη των μητέρων που έπαιρναν συμπληρώματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη με 30 υγιείς έγκυες γυναίκες πακιστανικής καταγωγής. Σχεδόν όλες οι γυναίκες είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις, 15

ng/mL, 25 (OH) D και σχεδόν 50% εμφάνισαν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η συγκέντρωση της παραθυρεοειδούς ορμόνης στη μητέρα ήταν αντιστρόφως σχετιζόμενη με το μήκος/ύψος του νεογέννητου και την περίμετρο κεφαλής. Από αυτά τα ευρήματα οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μητρική ανεπάρκεια βιταμίνης D επηρεάζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη μέσω της επίδρασης στην ομοιόσταση του μητρικού ασβεστίου (Brunvard et al., 1996).

Οι Mallet και οι συνεργάτες του, ανέφεραν ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D (1000 IU/ημέρα ή 25g/ημέρα) κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της εγκυμοσύνης, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων 25 (OH) D κατά 5-6 ng/mL στον μητρικό ορό και στον ομφάλιο λώρο (Mallet et al., 1986).

Σε πιο πρόσφατη μελέτη με 160 έγκυες γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο έλαβαν 800-1600 IU (20-40 g) βιταμίνης D/ημέρα για τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους (Datta et al, 2002). Χρησιμοποιώντας ανάλυση για τη μέτρηση της 25 (OH) D (Hollis et al., 1993), οι ερευνητές βρήκαν αύξηση μέσης τιμής (SD) των συγκεντρώσεων 25 (OH) D (ng/mL) από 5,8 και 0,9 στην αρχή της εγκυμοσύνης έως 11,2 και 6,3 την περίοδο μετά τη λήψη συμπληρώματος της βιταμίνης D. Μια φυσιολογική τιμή 25 (OH) D στις Ηνωμένες Πολιτείες θεωρείται ότι είναι 15 ng/mL (Favus, 1999). Ωστόσο συγκέντρωση 15 ng/mL 25 (OH) D θεωρείται οριακή για την επάρκεια της βιταμίνης D (Hollis, 1996).

Με άλλα λόγια, μητέρες που είχαν στην αρχή της εγκυμοσύνης τους έλλειψη βιταμίνης D, παρουσίαζαν ανεπάρκεια και στο τέλος της εγκυμοσύνης, ενώ χορηγήθηκαν συμπληρωματικά με 800-1600 IU βιταμίνης D/ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης. Εν κατακλείδι, το αποτέλεσμα είναι ακριβώς αυτό που η ανάλυση προβλέπει ότι θα συμβεί στη βιταμίνη D και αυτό είναι ένα πρόβλημα (Heaney et al., 2003).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.4.1: Συστάσεις IOM και της Endocrine Practice Guidelines Committee (Michael F. Holick 2011)

	ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ IOM			ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ	
--	-------------------	--	--	--	--

				ΔΙΑΤΡΕΧΟΥΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	
	EAR	RDA	UL	24U	UL
ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ/ ΘΗΛΑΣΜΟΣ					
14-18 ετών	400 IM (10μg)	600 IM (15μg)	4000 IM (100μg)	600-1000 IU	4000 IM (10μg)
19-30 ετών	400 IM (10μg)	600 IM (15μg)	4000 IM (10μg)	1500-2000 IM (10μg)	10000 IM (10μg)
31-50 ετών	400 IM (10μg)	600 IM (15μg)	4000 IM (10μg)	1500-2000 IM (10μg)	10000 IM (10μg)

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής τονίζουν και πάλι ότι τα *DRI* για την βιταμίνη D κατά την εγκυμοσύνη είναι ιδιαίτερα ανεπαρκή, ιδίως στις εθνικές μειονότητες.

Τα δεδομένα προτείνουν ότι οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 1000 IU βιταμίνης D/ημέρα (2000-10.000 IU/ημέρα) απαιτούνται για την επίτευξη της ιδανικής συγκέντρωσης 25 (OH) D. Αυτό θα πρέπει να είναι ο στόχος μελλοντικών ερευνών στον τομέα αυτό (Vieth et al., 2001, Heaney et al., 2003).

Άξιο αναφοράς είναι τα αποτελέσματα της έρευνας που δημοσιεύτηκαν στο *American Journal Obstetrics, Gynecology*, 2018, όπου συμπέραναν ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνει τον κίνδυνο εμβρυϊκής ή νεογνικής θνησιμότητας, SGA και αναπνευστικών προβλημάτων.

2.5 Ο ρόλος της Βιταμίνης D στην ανθρώπινη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική φυσιολογία

Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται το ενδιαφέρον για τη βιταμίνη D στη βιολογική και τη βιοϊατρική βιβλιογραφία, λόγω των ευρημάτων που αποδεικνύουν τη χαμηλή κατάσταση της βιταμίνης D στον πληθυσμό. Εκτός από τη σημασία της για τη ρύθμιση της ομοιόστασης των ασβεστίου και φωσφόρου, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν παρατηρήσει σχέσεις μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και των προαναφερθέντων πολλαπλών

παθήσεων. Αυτή η ορμόνη ρυθμίζει επίσης την έκφραση μεγάλου αριθμού γονιδίων σε αναπαραγωγικούς ιστούς που εμπλέκουν το ρόλο της βιταμίνης D στη γυναικεία αναπαραγωγή. Στην παρούσα έκθεση συνοψίζουμε τις πρόσφατες ενδείξεις ότι η κατάσταση της βιταμίνης D επηρεάζει τα αποτελέσματα της αναπαραγωγής και της εγκυμοσύνης των γυναικών. Τα δεδομένα από ανθρώπους και ζώα υποδεικνύουν ότι η χαμηλή κατάσταση βιταμίνης D σχετίζεται με τη μειωμένη γονιμότητα, την ενδομητρίωση και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Τα στοιχεία από παρατηρητικές μελέτες δείχνουν υψηλότερα ποσοστά προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού, βακτηριακής κολπίτιδας και διαβήτη κύησης σε γυναίκες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Ωστόσο εξακολουθεί να λείπει η επιβεβαίωση των πειραματικών παρατηρήσεων που καθιστούν τη συσχέτιση ανεπαρκούς βιταμίνης D με δυσμενείς αναπαραγωγικές εκφάνσεις, οι οποίες προκύπτουν από παρατηρήσεις και μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές υψηλής ποιότητας. Ο προσδιορισμός των βέλτιστων επιπέδων 25 (OH) D₃ στην αναπαραγωγική περίοδο και η ποσότητα συμπληρώματος βιταμίνης D, είναι απαραίτητα για τον εντοπισμό των πολυάριθμων δράσεων της βιταμίνης D.

2.6 Επιπτώσεις της έλλειψης βιταμίνης D στην αναπαραγωγή των γυναικών και τη γονιμότητα

Η εποχιακή κατανομή στην ανθρώπινη σύλληψη και τα ποσοστά γεννήσεων έχουν καταγραφεί με συνέπεια, καταδεικνύοντας ένα μέγιστο ποσοστό σύλληψης κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού στις βόρειες χώρες με έντονη φωτεινότητα (Rojansky N et al., 1992).

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ωοθήκη είναι όργανο-στόχος για την 1,25 (OH) 2D₃ αυξάνοντας την πιθανότητα αυτός ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D₃ να είναι σε θέση να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της ωοθηκικής δραστηριότητας (DokohS et al., 1983).

Παρόλα αυτά οι έρευνες σε αυτό τον τομέα είναι ελάχιστες. Η πρώτη μελέτη σχετικά με την επιτυχία της βιταμίνης D και της in vitro γονιμοποίησης (IVF) σε 10 υγιείς γυναίκες που υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση και έμβρυο μεταφορά, έδειξαν μια συσχέτιση αυξημένων επιπέδων οιστραδιόλης κατά τη διέγερση ωοθηκών που προκαλείται από γοναδοτροπίνη και

σημαντική αύξηση του ορού σε 1,25 (OH) 2D3. ($r = 0,787$, $p < 0,001$) (Potashnik G et al., 1992, Wehr E et al., 2010).

Ο Ozkan και οι συνεργάτες του πρόσφατα απέδειξαν υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης και εμφύτευσης σε μεγαλύτερα επίπεδα 25 (OH) D3 στο θυλακοειδές υγρό 84 στείρων γυναικών που υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση και πρότειναν τα επίπεδα 25 (OH) D3 του θυλακοειδούς υγρού ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχία ενός κύκλου IVF (Ozkan S et al., 2010). Ενώ οι προοπτικές μελέτες με 101 και 82 γυναίκες δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν αυτά τα ευρήματα (Anifandis G Metal., 2010, Aleyasin A et al., 2011).

Επίσης δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά εγκυμοσύνης και την ποιότητα του εμβρύου μεταξύ ασθενών με χαμηλά (<50 nmol/l) και μέτρια (50-75 nmol/l) 25 (OH) D3 επίπεδα. Ωστόσο, σε υψηλά επίπεδα βιταμίνης D σε θυλακιώδη κύτταρα (>75 nmol/l) παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας εγκυμοσύνης και της ποιότητας του εμβρύου (Anifandis G Metal., 2010 b, Aleyasin A et al., 2011 b).

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα των ωοθυλακίων σε 25 (OH) D3 σε συνδυασμό με τα μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο υγρό των ωοθυλακίων έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα του εμβρύου και συνεπώς στην έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Aleyasin A et al., 2011, c). Επιπλέον, ο Estes και οι συνεργάτες του βρήκαν μειωμένη έκφραση της DBP στο θυλακοειδές υγρό της ομάδας επιτυχίας IVF (Estes S J et al., 2009).

Ενώ τα αποτελέσματα των μελετών στον άνθρωπο είναι αντιφατικά, ο ρόλος της βιταμίνης D στην ανθρώπινη γονιμότητα και στην αναπαραγωγική φυσιολογία αξίζει περαιτέρω αξιολόγηση με κατάλληλες διαχρονικές μελέτες.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων υγείας στον άνθρωπο σε παγκόσμια κλίμακα. Ιδιαίτερα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η προσοχή εστιάζεται στον πολύπλοκο ρόλο των ορμονών στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Πράγματι, οι υποδοχείς βιταμίνης D βρίσκονται καθ'όλη την αναπαραγωγική οδό στην ωοθήκη, στο ενδομήτριο και στον πλακούντα.

Πρόσφατα οι ερευνητές μελέτησαν τον ρόλο της βιταμίνης D στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, και διαπίστωσαν ότι τα επιτυχή αποτελέσματα συσχετίζονται με την κατάσταση της βιταμίνης D. Ωστόσο, οι μετέπειτα μελέτες έχουν παρουσιάσει ανάμεικτα αποτελέσματα κατά την ανάλυση του ρόλου της εν λόγω βιταμίνης στην ωοθυλακιογένεση και την ωογένεση έναντι της επίδρασής της στην εμβρυική εμφύτευση στο ενδομήτριο. Συνολικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι ο ρόλος της βιταμίνης D μπορεί να είναι πιο εξελιγμένος, όταν πρόκειται για αναπαραγωγική επιτυχία. Περαιτέρω, κατέστη σαφές ότι η μη τυπική μέθοδος προσδιορισμού της κατάστασης της βιταμίνης D σε κλινικό και ερευνητικό περιβάλλον, απαιτεί διευκρινίσεις για να εξασφαλισθούν περισσότερα συγκρίσιμα δεδομένα σε μελλοντικές μελέτες.

Η βιταμίνη D έχει σαφείς ρόλους στην ανθρώπινη υγεία και ασθένεια, και η επίδρασή της στην ανθρώπινη αναπαραγωγή φαίνεται ελπιδοφόρα αλλά απαιτεί διερεύνηση. Με νέες τεχνικές για την αξιολόγηση της κατάστασής στους ασθενείς και την επίδρασή στα τελικά όργανα καθώς και τις εξελισσόμενες θεωρίες σχετικά με τη δυνατότητά του να επηρεάζει την ωοθυλακιογένεση, την ενδομητριάκη δεκτικότητα και τη γήρανση των ωοθηκών, σύντομα θα υπάρχει περισσότερη σαφήνεια. Ευελπιστούμε ότι το γεγονός αυτό θα επηρεάσει την αναπαραγωγική διαδικασία με θετικό τρόπο.

2.7 Βιταμίνη D και υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης

Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα η προεκλαμψία, (PE) είναι προβλήματα που προκύπτουν κατά την περίοδο της κύησης σε συνδυασμό με τη μητρική κατάσταση της βιταμίνης D. Η κατάσταση της PE ορίζεται ως η εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας (παρουσία λευκώματος, δηλαδή πολλές πρωτεΐνες στα ούρα ή και συνοδευόμενη με άλλες διαταραχές) μετά από 20 εβδομάδες κύησης και με επικράτηση 3-5% όλων των κυήσεων παγκοσμίως. Η εν λόγω κατάσταση είναι η κύρια αιτία μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Ullah MI et al., 2015). Η μεταβολή του ηλιακού φωτός (λόγω της υψηλότερης πτώσης το χειμώνα και της χαμηλότερης πτώσης το καλοκαίρι), φαίνεται να οδηγούν σε προεκλαμψία (Fernández-AlonsoAMetal.,2012, Pérez-LópezFR, 2007).

Σε σύγκριση με τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες, η PE χαρακτηρίζεται από έντονες μεταβολές στον μεταβολισμό της βιταμίνης D και του ασβεστίου (Johnson DD et al., 2011) και ήδη στις αρχές της δεκαετίας του 1990 υπήρξε υπόθεση για τη βιταμίνη D στην παθογένεια της PE (Holick M Fetal., 2011). Οι γυναίκες με PE είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα 25 (OH) D3 από τις υγιείς έγκυες γυναίκες (Singla R et al., 2015, Bodnar LM et al., 2007, Wei SQ et al., 2013, Haugen M et al., 2009).

Σε μελέτες με έλλειψη βιταμίνης D κατά την διάρκεια της κύησης, τα $25 (OH) D3$ συσχετίστηκαν με σχεδόν τετραπλάσιες πιθανότητες σοβαρής PE (Wamberg L et al., 2013) και η ανεπάρκεια βιταμίνης D <math>< 37,5 \text{ nmol/l}</math> συνδέθηκε ακόμη και με πενταπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης PE (Singla R et al., 2015, b).

Είναι αξιοσημείωτο ότι ο Robinson και οι συνάδελφοί του ανέφεραν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της μητρικής 25 (OH) D3 σε 56 γυναίκες με πρόωρη εμφάνιση PE και μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA) έναντι βρεφών με φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη, γεγονός που υποδηλώνει επίδραση της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του εμβρύου μέσω μηχανισμών που πραγματοποιούνται στον πλακούντα (Robinson C J et al., 2010).

Σε μία μελέτη περιπτώσιολογικού ελέγχου σε 78 γυναίκες σε περίοδο βραχείας διάρκειας με τουλάχιστον δύο μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πάνω από 140/90 mmHg διαπιστώθηκε πως οι γυναίκες με χαμηλές συγκεντρώσεις 25 (OH) D3 ήταν πιο πιθανό να έχουν υπέρταση (Wei S et al., 2012).

Δεν είναι όλα τα δεδομένα συνδεδεμένα με την κατάσταση της βιταμίνης D και την επικράτηση της PE. Υπάρχουν επίσης μελέτες που αναφέρουν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση με βιταμίνη D και PE (Grundmann M et al., 2012, Kudo K et al., 2012, Fischer D et al., 2007).

Ενώ οι μελέτες στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης υποδεικνύουν συσχέτιση της υποβιταμίνωσης D και PE. Η μελέτη που διεξήχθη από τους Pérez-López FR και τους συνεργάτες του, στο πρώτο τρίμηνο, διαπίστωσαν ότι τα συνολικά και τα ελεύθερα επίπεδα 25 (OH) D3 δεν συνδέονταν με επακόλουθη PE (Pérez-López FR et al., 2007).

Οι αναφερόμενες μελέτες σχετικά με τη βιταμίνη D και την PE, δεν διεξάγονται μόνο σε διάφορους πληθυσμούς, αλλά επίσης διαφέρουν σημαντικά και στην πειραματική τους διάταξη, τον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, τα κριτήρια συμπερίληψης και τις πιθανές συγχύσεις. Επομένως η διαφορά στα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορεί εύκολα να εξηγηθεί και απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας οι οποίες αναμένεται να διευκρινίσουν το εν λόγω ζήτημα.

Ωστόσο, οι μελέτες συμπληρώματος βιταμίνης D για την πρόληψη της PE έδειξαν ασφαλή αποτελέσματα. Η πρώτη γνωστή μελέτη στο πλαίσιο αυτό, ήταν μια ελεγχόμενη δοκιμή στο Λονδίνο στη δεκαετία του 1940 -50 με 5644 γυναίκες στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση των PE κατά 31,5% οι οποίες έλαβαν συμπλήρωμα 2.500 IU βιταμίνη D, μέταλλα και ιχθυέλαιο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε συμπληρώματα (Caton J M et al., 2007).

Σε μια άλλη έρευνα παρατηρήθηκε ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D κατά την πρώτη εγκυμοσύνη συνδέεται με 50% μείωση της εμφάνισης PE κατά την δεύτερη εγκυμοσύνη (MaryaRKetal., 1987). Παραμένει ασαφές πώς η ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να εμπλέκεται σε παθοφυσιολογικές διεργασίες που προκαλούν PE, αλλά μπορεί να συνδέεται με PE μέσω δράσεων του ρυθμιστικού ρόλου του ασβεστίου.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη D ρυθμίζει τα βασικά γονίδια-στόχους που σχετίζονται με την εμφύτευση του εμβρύου (Tarcin O et al., 2009).

Η μητρική απόκριση σε μειωμένη διάχυση του πλακούντα σε PE μπορεί να επηρεαστεί εξίσου από τη βιταμίνη D. Η μητρική ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζει την PE, καθώς και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) (Dror D K et al., 2010, Shand A W et al., 2010).

2.8 Βιταμίνη D και σακχαρώδη διαβήτη κύησης

Ο διαβήτης κύησης (GDM) γίνεται όλο και πιο κοινός και έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και των παιδιών της. Η πρώτη έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2, ενώ τα παιδιά της

έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και διαβήτη αργότερα στη ζωή τους (Zuhur SS et al., 2013).

Οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με μεταβολικούς μηχανισμούς, π.χ. την απελευθέρωση ινσουλίνης και τη διατήρηση της ανοχής στη γλυκόζη (Bener A et al., 2013).

Μια γενετική συμβολή των πολυμορφισμών CYP27B1 μπορεί να διαμορφώσει τα επίπεδα σε 25 (OH) D₃ για ασθενείς με GDM (Baker A Metal., 2012).

Σε μια ένθετη μελέτη ελέγχου των περιπτώσεων 25 (OH) D₃ επίπεδα <50 nmol/l στις 16 εβδομάδες κύησης πριν από την έναρξη του GDM συσχετίστηκε με 2.7 φορές αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη GDM αργότερα κατά την εγκυμοσύνη (Parlea L et al., 2012).

Κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης στη κύηση, δύο αναφορές σημείωσαν σημαντικά θετικούς συσχετισμούς μεταξύ των συγκεντρώσεων 25 (OH) D₃ και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη των επιπέδων γλυκόζης νηστείας στο αίμα (Asemi Z et al., 2013, Pleskacova A et al., 2015).

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, ο επιπολασμός της ανεπάρκειας βιταμίνης D (25 (OH) D₃ <37,5 nmol/l) στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ήταν υψηλότερος σε GDM σε σύγκριση με τις εγκυμονούσες με φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης (Tobias D K et al., 2011). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι μετά τη συμπλήρωση 1,25 (OH) 2D₃ παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης (Clifton-Bligh RJ et al., 2008).

Παρ' όλα αυτά απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες συμπλήρωσης βιταμίνης D, από την αρχή της εγκυμοσύνης, για να αποδείξουν εάν η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τη συχνότητα ή τη σοβαρότητα της GDM.

2.9 Βιταμίνη D και πρόωρος τοκετός

Η πρόωρη γέννηση (SPB) ορίζεται πριν από την κύηση 37 εβδομάδων. Από παθοφυσιολογικής άποψης, υπάρχουν πολυάριθμοι λόγοι για την SPB, συμπεριλαμβανομένης της ενδομήτριας μόλυνσης και φλεγμονής. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι η παρουσία βακτηριακής κολπίτιδας – η

διαταραχή της φυσιολογικής ισορροπίας της κολπικής χλωρίδας με αυξημένη ανάπτυξη αναερόβιων βακτηριδίων – η οποία ευθύνεται για την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, προσταγλανδινών και φωσφολιπάσης A2 (Dawodu A et al., 2013 & De-Regil L Metal., 2016, Rodda C Petal., 2015).

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε μια γραμμική αντίστροφη σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της κατάστασης της μητρικής βιταμίνης D και του επιπολασμού της βακτηριακής κολπίτιδας στην πρώιμη εγκυμοσύνη (Palacios C et al., 2016).

Χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο, αντιπροσωπευτικό σύνολο δεδομένων 3.523 γυναικών, επιβεβαιώθηκε η σύνδεση ανεπάρκειας 25 (OH) D3 (<75 nmol/l) και βακτηριακής κολπίτιδας μεταξύ των εγκύων γυναικών (Fernandez-Alonso A M et al., 2012).

Δεδομένου ότι η βιταμίνη D έχει ανοσοδιαμορφωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, όπως η ρύθμιση της παραγωγής και της λειτουργίας των κυτοκινών και των προϊόντων αποκοκκίωσης ουδετερόφιλων - που είναι σημαντική για την πρόληψη της μικροβιακής εισβολής - μπορεί να αναμένεται προστατευτική η επίδραση στον κίνδυνο SPB (Moon R J et al., 2017, Specker B, 2014, Vijayendra Chary A et al., 2015).

Τα διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εκφράζουν VDRs και ρυθμίζονται από τη βιταμίνη D (Salas A A et al., 2018). Αν και η δράση της βιταμίνης D επιβραδύνει την ενεργοποίηση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος με απόκριση στην αυτοανοσία, αυτή η προ-ορμόνη έχει βασικές ενέργειες που ενισχύουν το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης συμμετέχει στην παρεμβαλλόμενη κυτταρική ανοσία, μειώνοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-1, 6 και TNF α που εμπλέκονται στο SPB (Dror D K et al., 2010, Specker B, 2014).

Επίσης η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο SPB βοηθώντας στη διατήρηση της μυομετρικής συστολής. Η μυομετρική συστολή εξαρτάται από την απελευθέρωση ασβεστίου μέσα στο μυϊκό κύτταρο και αυτή η διαδικασία ρυθμίζεται από τη βιταμίνη D.

Παρόλο που τα πειραματικά δεδομένα είναι ελπιδοφόρα, υπάρχουν περιορισμένα παρατηρητικά δεδομένα σχετικά με τη σχέση της βιταμίνης D και της SPB. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη σε 221 Καναδές γυναίκες δεν μπόρεσε να δείξει συσχέτιση έλλειψης 25 (OH) D3 (<50 nmol/l) ή ανεπάρκειας (<75 nmol/l) με πρόωρο τοκετό (Kudo K et al., 2012). Ενώ οι περιπτώσεις μητρικών 25 (OH) D3 <28 nmol/l στις 28 έως 32 εβδομάδες κύησης συσχετίστηκαν με συντομότερη κύηση κατά 0,7 εβδομάδες σε δείγμα όλου του Καυκάσου (Gugi B et al., 1986).

Ενδιαφέρουσα μελέτη με 82.213 γεννήσεις βρήκαν έμμεσες ενδείξεις ότι η βιταμίνη D και η εποχιακή έκθεση στο ηλιακό φως σχετίζονται με την πρόωρη γέννηση. Ο επιπολασμός της SPB ήταν χαμηλότερος μεταξύ των γυναικών που συνέλαβαν το καλοκαίρι και το φθινόπωρο και ήταν υψηλότερος μεταξύ των συλλήψεων κατά την διάρκεια του χειμώνα και της άνοιξης (Fernández-Alonso AM et al., 2012).

Περισσότερες μεγάλες μελέτες αναμένονται για την επικύρωση αυτών των σημαντικών ευρημάτων που μπορεί να αντιπροσωπεύουν τη συμπλήρωση βιταμίνης D ως απλή και οικονομική μέθοδο για τη μείωση των κινδύνων αυτών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Συμπερασματικά η έλλειψη βιταμίνης D εξακολουθεί να θεωρείται ως πρόβλημα του μέλλοντος από τους επαγγελματίες υγείας. Οι πληθυσμοί που βρίσκονται σε κίνδυνο περιλαμβάνουν τα βρέφη, τα παιδιά, τις έγκυες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ανασκόπηση των υπαρχόντων στοιχείων για μια σειρά πιθανών αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου των γυναικών, πιθανολογείται ότι σχετίζεται με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Εκτός από τις κλασσικές ασθένειες όπως η ραχίτιδα, η οστεοπόρωση και η οστεομαλακία, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στις γυναίκες, μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερη γονιμότητα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών αποτελεσμάτων κατά την εγκυμοσύνη. Παράλληλα τα περισσότερα από τα ευρήματα στον άνθρωπο είναι περιορισμένα ή βασίζονται σε μελέτες ζώων και συνεπώς δεν μπορούν να καθορίσουν την αιτιότητα.

Τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα είναι περιορισμένα και οι καλώς διεξαγόμενες κλινικές δοκιμές εξακολουθούν να απουσιάζουν. Οι γενετικές, εθνικές και φυλετικές διαφορές, καθώς και το πλαίσιο διαμονής και η εποχή, επηρεάζουν διαφορετικά τα αποτελέσματα για την αναπαραγωγική επιτυχία.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι συχνά μη αναγνωρισμένη κλινικά. Παρ' όλα αυτά, οι εργαστηριακές μετρήσεις είναι εύκολο να διεκπεραιωθούν και η θεραπεία ανεπάρκειας της βιταμίνης D καθίσταται οικονομική. Η χορήγηση συμπληρώματος από το στόμα είναι η πλέον ανεκτή και η πλέον αποτελεσματική οδός χορήγησης. Σε αυτό το σημείο δεν είναι σαφή τα βέλτιστα επίπεδα 25 (OH) D₃ για τις μη κλασσικές δράσεις της βιταμίνης D στην αναπαραγωγική περίοδο.

Ανάμεσα στις ερωτήσεις που αναμένεται να απαντηθούν, συμπεριλαμβάνεται το βέλτιστο επίπεδο βιταμίνης D στις γυναίκες κατά την αναπαραγωγική τους περίοδο και ιδιαίτερα κατά την εγκυμοσύνη έτσι ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο όφελος για τη μητέρα και το έμβρυο. Παράλληλα η προκαταβολική χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, προστατεύει από την προεκλαμψία και άλλα δυσμενή συμπτώματα της εγκυμοσύνης.

Επομένως, απαιτούνται υψηλής ποιότητας RCT μεγάλης κλίμακας για τον προσδιορισμό των βέλτιστων επιπέδων 25 (OH) D₃ στην αναπαραγωγική περίοδο. Εφάμιλλες είναι και οι απαιτήσεις για τις RTC που προσδιορίζουν την ποσότητα συμπληρώματος βιταμίνης D που απαιτείται για την επίτευξη αυτών των επιπέδων καθώς και για τις πολυάριθμες δράσεις της βιταμίνης D καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας. Εν κατακλείδι, η επιβεβαίωση των πειραματικών παρατηρήσεων σχετικά με τον κίνδυνο ανεπάρκειας σε βιταμίνη D θα έχει σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.

Κεφάλαιο 3 : Πειραματικό Μέρος

3.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αδρή εκτίμηση των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα εγκύων και η αποκατάσταση της ανεπάρκειας της στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου.

3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι καταγραφές και οι μετρήσεις έγιναν σε τρία Ιατρικά κέντρα. Στην Κατερίνη όπου συμμετείχαν 15 γυναίκες, στην Αθήνα (ΙΑΣΩ και ΡΕΑ) με 38 γυναίκες και στη Θεσσαλονίκη 26 γυναίκες. Η διεξαγωγή της έρευνας διήρκησε από τον Νοέμβριο 2017 μέχρι τον Απρίλιο 2018.

Συγκεκριμένα κατόπιν συνεννόησης με τους υπεύθυνους ιατρούς-γυναικολόγους και το νοσηλευτικό προσωπικό στρατολογήθηκαν έγκυες που πληρούσαν τις προϋποθέσεις της έρευνας μας. Τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη ήταν να μην έχουν πάρει συμπλήρωμα βιταμίνης D, να μην παρουσιάζουν παθολογικές καταστάσεις, να μην λαμβάνουν οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή και να μην πραγματοποιήθηκε γονιμοποίηση με τεχνητά μέσα. Αρχικά εντοπίσαμε και μελετήσαμε τους ιατρικούς φακέλους των εγκύων γυναικών συλλέγοντας πληροφορίες όπως η ηλικία, μέτρηση 25(OH)D πριν και μετά τη παρέμβαση, πρώτο τρίμηνο κύησης, αριθμός εγκυμοσύνης που πραγματοποιήθηκε η μέτρηση, κάπνισμά και BMI.

3.3 ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

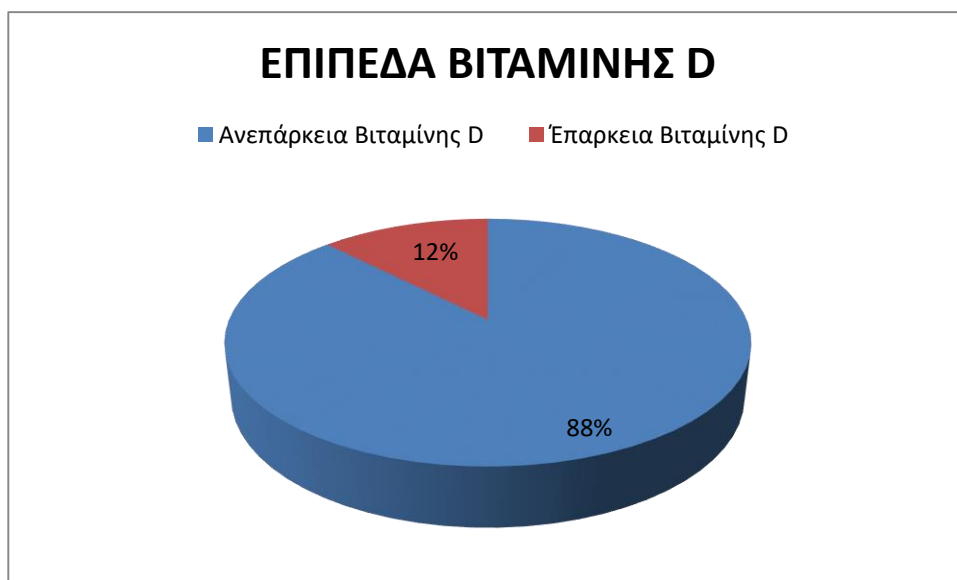
Στη μελέτη αυτή, έλαβαν μέρος 97 έγκυες γυναίκες, με Μ.Ο. ηλικίας 32,4±4,4 έτη. Οι εγκυμονούσες πληρούσαν όλα τα κριτήρια για συμμετοχή στην μελέτη.

3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των δεδομένων του δείγματος μας, χρησιμοποιήθηκε η εφαρμογή Microsoft Office Excel 2013 καθώς και το στατιστικό πρόγραμμα SPSS Statistics 21.0.

3.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 97 έγκυες γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη οι 85 εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (87,6%).

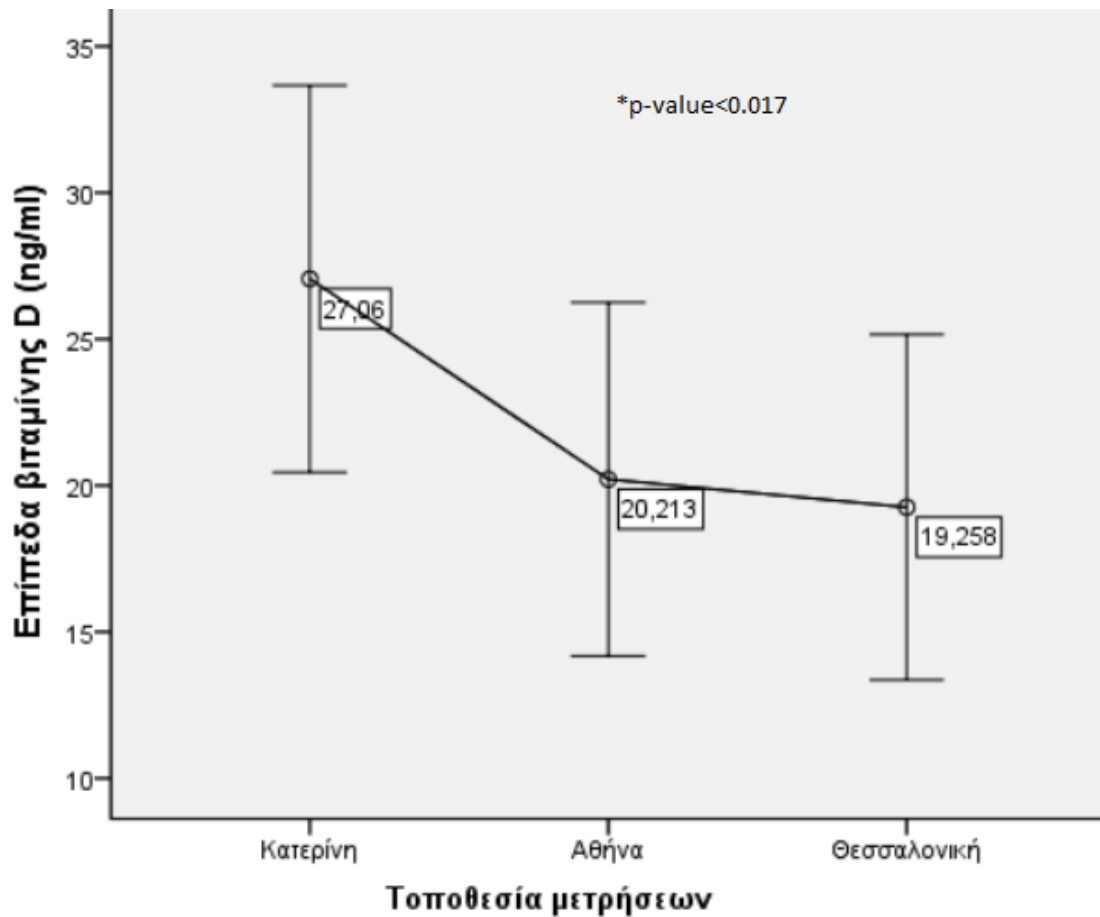


Διάγραμμα 3.5.1 Επιπέδων βιταμίνης D στο αίμα

Παρατηρήθηκε σημαντική ανεπάρκεια βιταμίνης D ($21,4 \pm 9,5$ ng/ml).

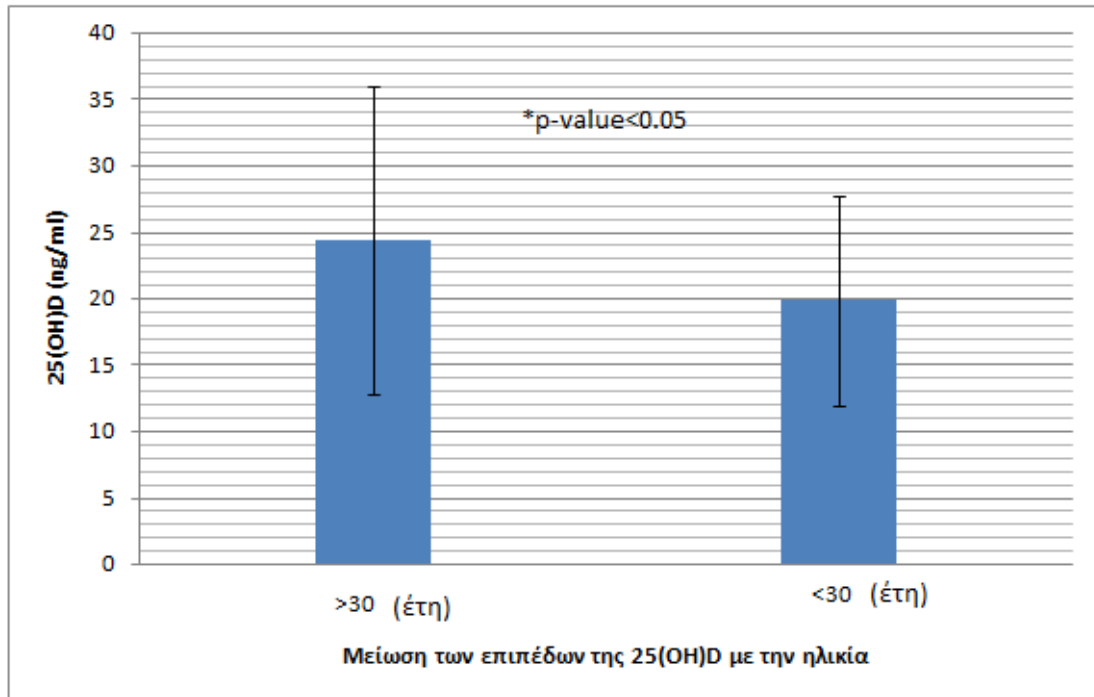
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5.1. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση ηλικίας και επιπέδων 25(OH)D του δείγματος.

Μετρήσεις (n=97)	Ηλικία	25(OH)D ng/ml
Μέσος όρος	32,4	21,4
Τυπική απόκλιση	4,4	9,5



Διάγραμμα 3.5.1: Επίπεδα βιταμίνης D εγκύων γυναικών στις διαφορετικές πόλεις.

Το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ηλικιακές ομάδες, ≤ 30 έτη ($n=33$) και >30 έτη ($n=64$) με μέσο όρο βιταμίνης D $24,4 \pm 11,6$ και $19,9 \pm 7,9$ αντίστοιχα. Φαίνεται πως όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μειώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης D.



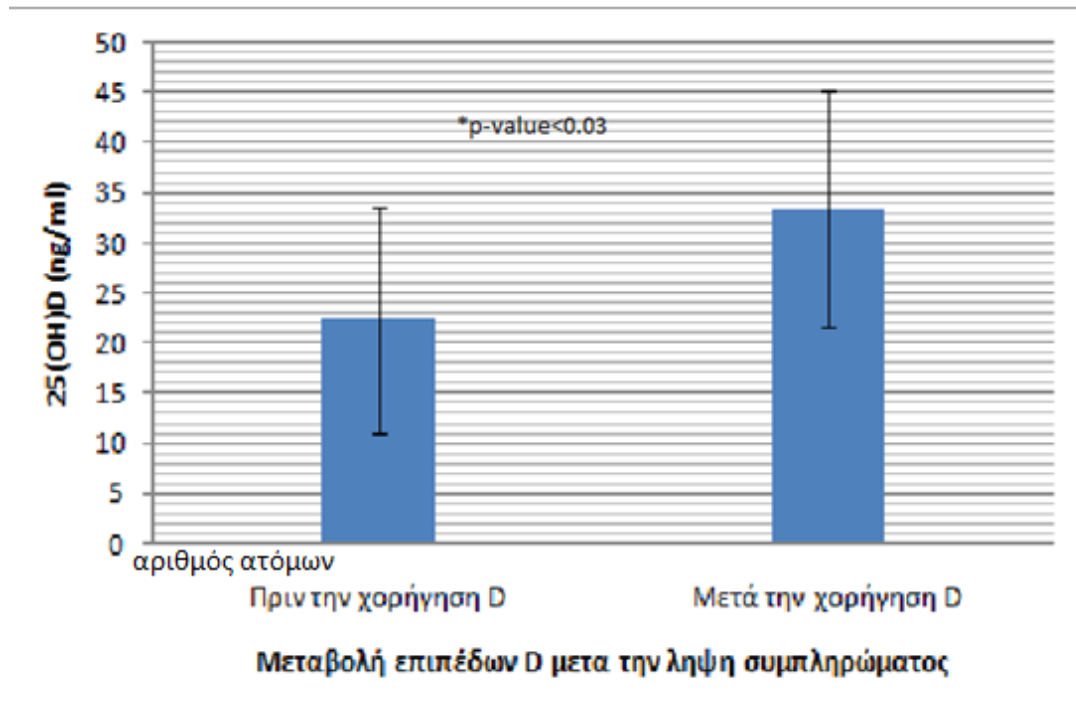
Σχήμα 3.5.1. Ηλικιακή κατανομή του δείγματος.

Από τις 97 μετρήσεις αναλύθηκαν περαιτέρω οι 29, αφού μετρήθηκε η βιταμίνη D πριν και μετά τη συμπληρωματική χορήγηση.



Διάγραμμα 3.5.2: Κατανομή των γυναικών με βάση τη χορήγηση βιταμίνης D.

Στις γυναίκες που δόθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης στο αίμα από $21,4 \pm 11,3 \text{ ng/ml}$ στο $31,6 \pm 11,8 \text{ ng/ml}$ ($P\text{-value} < 0,003$).



Γράφημα 3.5.2: Μεταβολή βιταμίνης πριν και μετά τη λήψη συμπληρώματος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5.2: Συγκεντρωτικός πίνακας των εγκύων που πήραν συμπλήρωμα , δείχνει την ηλικία ,την μεταβολή των επιπέδων της D,την ανάλογη δόση D και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ των δυο μετρήσεων

Άτομα	Ηλικία (έτη)	1 ^η μέτρηση 25(OH)D (ng/ml)	Ημερομηνία 1 ^η Εξέτασης	Χορηγούμενη Δόση (UI)	2 ^η μέτρηση 25(OH)D (ng/ml)	Ημερομηνία 2 ^η εξέτασης	Χρονικό Διάστημα Μεταξύ Μετρήσεων (μήνες)	Ποσο αυξήθηκε η 25(OH)D (ng/ml)
1	31,0	19,8	10/4/2017	4000	33	5/7/2017	3	13,2
2	29,0	9,7	29/5/2017	7142	19	28/7/2017	2	9,3
3	41,0	6,3	1/6/2015	4000	50	31/1/2017	20	43,7
4	36,0	17,3	10/4/2017	7142	46,8	21/8/2017	4,5	29,5
5	29,0	15,62	18/5/2017	4000	17,76	22/6/2017	1	2,1
6	31,0	13,3	27/3/2017	4000	34,1	11/5/2017	1,5	20,8
7	43,0	4,67	11/4/2017	7142	46,37	9/1/2018	9	41,7
8	36,0	<9,5	9/3/2017	4000	54,33	16/11/2017	8	44,8
9	32,0	27,38	20/5/2016	2000	19,01	1/8/2016	2,5	-8,3
10	34,0	25	21/3/2016	4000	55	8/8/2016	4,5	30
11	29,0	17	22/12/2016	4000	21,7	5/5/2017	4,5	4,7
12	36,0	33	8/1/2018	2000	38	8/3/2018	2	5
13	35,0	27,3	23/2/2018	2000	35	22/3/2018	1	27,7
14	33,0	19	13/3/2018	4000	27	23/4/2018	1,5	8
15	32,0	44	29/12/2017	1200	21	22/3/2018	3	-23
16	34,0	26	13/1/2017	2400	49	10/7/2017	6	23

17	31,0	24,7	30/3/2017	2000	36,8	11/8/2017	4,5	12,1
18	32,0	34	28/2/2017	2000	37	27/9/2017	7	3
19	31,0	20	19/6/2017	2000	30	16/1/2018	,	10
20	34,0	4	14/3/2017	4000	21	17/5/2017	2	17
21	38,0	32,3	8/5/2017	1200	31	31/8/2017	2	-1,3
22	26,0	28	11/12/2017	1200	31	13/1/2018	1	3
23	38,0	19,5	5/12/2017	4000	31,1	8/2/2017	2	11,6
24	24,0	49	27/2/2018	4000	28,9	30/3/2018	1	-20,1
25	32,0	36	5/2/2018	4000	28,6	10/3/2018	1	-7,4
26	33,0	9,1	8/3/2018	4000	27,10	10/4/2018	1	18
27	36,0	14,6		1200	11,9		1	-2,5
28	33,0	13,5		1200	21,2		1	7,7
29	25,0	11,7		2000	14,2		1	2,5
M.O	32,9	22,5		3304,3	31,6		3,8	11,2
ST.Error	4,3	11,4		1745,8	11,9		4,1	16,9

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείτε στη συσχέτιση του BMI με τα επίπεδα βιταμίνη D. Ειδικότερα το δείγμα κατατάχθηκε με βάση το εύρος του BMI σε:

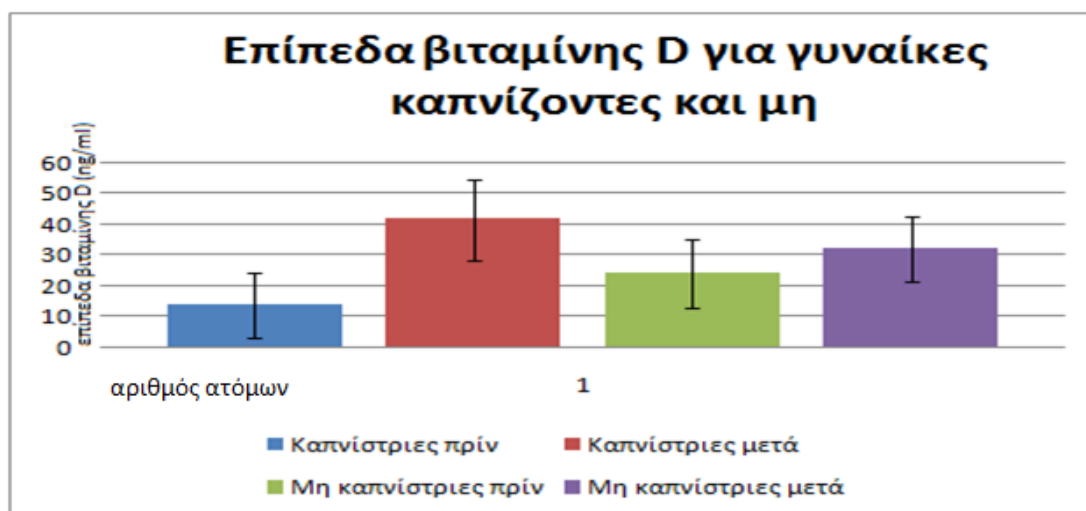
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5.3: Συσχέτιση BMI με τη συγκέντρωση βιταμίνης D

	Αριθμός ατόμων	Μέσος όρος 25(OH)D (ng/ml)	Τυπική απόκλιση
Ελλιποβαρή	1	13,3	
Νορμοβαρή	16	23	13
Υπέρβαρη	6	21,2	10
Παχύσαρκα	3	20	11,6

Εν κατακλείδι παρουσιάζεται μεγαλύτερη έλλειψη στα υπέρβαρα (BMI 25,0-29,0) και παχύσαρκα (BMI>30) άτομα σε σύγκριση με τα νορμοβαρή. Ταυτόχρονο ενδιαφέρον παρουσιάζει το λιποβαρές άτομο του δείγματος με ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D (13,3ng/ml).

Το κάπνισμα είναι ακόμα μια μεταβλητή που αναλύθηκε, συνολικά εξετάστηκαν 24 εγκυμονούσες. Χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, καπνίστριες (n=5) και μη καπνίστριες (n=19) με μέσο όρο 13,7±10,7ng/dl και 24±11ng/dl αντίστοιχα.

Φαίνεται πως το κάπνισμα επίσης επηρεάζει τα επίπεδα βιταμίνης D δυσμενώς, αφού το δείγμα που κάπνιζε είχε χαμηλότερη βιταμίνη σε σχέση με τις μη καπνίστριες.



Γράφημα 3.5.3: Επίπεδα βιταμίνης D για καπνίζοντες γυναίκες πριν και μετά την χορήγηση βιταμίνης D

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των επιπέδων βιταμίνης D στη 1^η, 2^η και 3^η εγκυμοσύνη, με συνολικά 38 μετρήσεις. Στη 1^η εγκυμοσύνη συλλέχθηκαν 19 μετρήσεις με μέσος όρος $20,6 \pm 9,1$ ng/dl στη 2^η 14 μετρήσεις με μέσο όρο τιμών $20,8 \pm 9,5$ ng/dl και τέλος στη 3^η, 5 μετρήσεις με μέσο όρο $14,0 \pm 4,4$ ng/dl. Φαίνεται λοιπόν πως τα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζονται αρνητικά όσο αυξάνεται ο αριθμός των κυήσεων σε μια γυναίκα.

Σημαντική μεταβλητή σε αυτή τη περίπτωση θεωρείτε και η ηλικία. Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα έδειξαν πως για τη 1^η εγκυμοσύνη ο μέσος όρος ηλικίας είναι $29,3 \pm 4,1$ στη 2^η $32,7 \pm 4,4$ και τέλος στη 3^η $35,6 \pm 1,6$.

Αυτό που φαίνεται είναι πως όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται και ο αριθμός κυήσεων και τελικά παρουσιάζονται πιο μειωμένα επίπεδα βιταμίνης. Απαιτείται μεγαλύτερη διερεύνηση εάν όσο αυξάνεται ο αριθμός των κυήσεων και ηλικίας μιας γυναίκας συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα της εν λόγω βιταμίνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.5.4: Αριθμός εγκυμοσύνης, μέσος όρος επιπέδων 25(OH)D και ηλικίας

Εγκυμοσύνη	Αριθμός ατόμων	Μ.Ο 25(OH) D σε (ng/ml)	Τυπική απόκλιση 25(OH)D	Μ.Ο Ηλικίας	Τυπική απόκλιση ηλικίας
1η	19	20,6	9,1	29,3	4,1
2η	14	20,8	9,5	32,7	4,4
3η	5	14,9	4,4	35,6	1,6

Κεφάλαιο 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η αδρή εκτίμηση των επιπέδων της 25(OH)D στο αίμα εγκύων και η αποκατάσταση της ανεπάρκειας της στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου. Από τις 97 έγκυες γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη οι 85 εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D (87,6%). Το ποσοστό αυτό κατατάσσει την Ελλάδα στις υψηλότερες θέσεις σε σχέση με άλλες μελέτες, όπως 80% στην Αιθιοπία και 66% στην Ινδία (Feleke et al., 1991). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία και να επιδεινώνεται με το κάπνισμα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες της επαρχίας (Κατερίνη) είχαν μέτριου βαθμού ανεπάρκεια σε σχέση με τις γυναίκες των αστικών περιοχών (Αθήνα, Θεσσαλονίκη) που είχαν σοβαρότερη ανεπάρκεια.

Στις 29 γυναίκες δόθηκε συμπλήρωμα βιταμίνης D από 1200 – 7000 IU για διάστημα περίπου 4 μηνών με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των επιπέδων στο αίμα. Η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων επιτεύχθηκε μόνο στις γυναίκες που χορηγήθηκε συμπλήρωμα μεγαλύτερο των 2000 IU. Εν αντιθέσει με τις γυναίκες που έλαβαν μικρότερη δόση όπου παρατηρήθηκε ακόμη και μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D στο αίμα. Αξιοσημείωτη είναι η αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D που παρατηρήθηκε στην ομάδα των γυναικών που κάπνιζαν με μέσο όρο δοσολογίας 3.900 IU, όπου με τη λήψη συμπληρώματος τα επίπεδα αυξήθηκαν κατά 203%. Αυτό μας δείχνει πως όσο μεγαλύτερη είναι η έλλειψη της βιταμίνης στο αίμα, τόσο περισσότερο βελτιώνονται τα επίπεδα μετά τη ανάλογη συμπληρωματική παρέμβαση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρείται στη συσχέτιση του BMI με τα επίπεδα βιταμίνης D. Παρουσιάζεται μεγαλύτερη ανεπάρκεια στα υπέρβαρα (BMI >25,0), παχύσαρκα (BMI>30) αλλά και ελλιποβαρή (BMI<18,5) άτομα σε σύγκριση με τα νορμοβαρή άτομα.

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των επιπέδων βιταμίνης D στη 1^η, 2^η και 3^η εγκυμοσύνη, με συνολικά 38 γυναίκες. Φάνηκε πως τα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζονται αρνητικά όσο αυξάνεται ο αριθμός των κυήσεων σε μια

γυναίκα. Σημαντικός παράγοντας σε αυτή τη περίπτωση θεωρήθηκε και η ηλικία.

Οι περιορισμοί της μελέτης αφορούν το μικρό αριθμό του δείγματος, τον βαθμό της συμμόρφωσης ως προς τη λήψη του συμπληρώματος, όπως και η έλλειψη άμεσης επαφής με τις συμμετέχουσες (για συλλογή ανθρωπομετρικών στοιχείων και άλλων χρήσιμων παραμέτρων). Επίσης οι μετρήσεις των επιπέδων της βιταμίνης D δεν ήταν δυνατό να γίνει από το ίδιο βιοχημικό εργαστήριο.

Κρίνεται απαραίτητη λοιπόν η έγκυρη ενημέρωση των εγκύων γυναικών από τους ειδικούς ιατρούς καθώς επίσης και η θέσπιση / υιοθέτηση επίσημων συστάσεων για τον έλεγχο των επιπέδων βιταμίνης D και την αποκατάσταση της ανεπάρκειας της με στόχο την επάρκεια των επιπέδων για μια ασφαλή κύηση.

Ωστόσο η ανεπάρκεια της βιταμίνης D αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα, ιδιαίτερα σε αυτή την ευαίσθητη περίοδο κάθε γυναίκας. Πολλές άλλες μελέτες με εκτίμηση της βιταμίνης D αιματολογικά, έδειξαν ελλείψεις και ανεπάρκειες σε έγκυες γυναίκες. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει δυσμενή αποτελέσματα σε μητέρες, νεογνά και παιδιά. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία είναι γεγονός ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνδέονται άμεσα με προεκλαμψία, γέννηση με χαμηλό βάρος νεογνού, πρόωρο τοκετό, κατάθλιψη, τον διαβήτη κύησης, οστικές διαταραχές, οστεοπόρωση, υποασβεστιαμία και λοιμώξεις. Ομοίως, τα νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για κακή ανάπτυξη, ραχίτιδα και βρεφικό έκζεμα λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Επιπλέον, τα παιδιά μπορεί επίσης να υποφέρουν από σοβαρή υποκαλσιαιμία, ραχίτιδα και άλλες οστικές επιπλοκές. Ως εκ τούτου, η επαρκής κατάσταση της βιταμίνης D για τις μητέρες, τα νεογνά και τα παιδιά, απομακρύνει τυχόν επιπλοκές που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Συμπερασματικά, η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και εγκυμοσύνης είναι ακόμα ένα σημαντικό θέμα προς διερεύνηση ιδίως στην Ελλάδα καθώς η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Εν κατακλείδι οι έγκυες γυναίκες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D είναι εκτεθειμένες σε πολλούς κινδύνους. Νέες οδηγίες και συστάσεις για την βιταμίνη D κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης θα

μπορούσε να εξασφαλίσει την ασφάλεια και υγεία στη μητέρα, το έμβρυο άλλα και στο μελλοντικό παιδί και ενήλικα.

Βιβλιογραφία

- A.A. Ginde, M.C. Liu, C.A. Camargo Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population: 1988–2004 *Arch. Intern. Med.*, 169 (6) (2009), pp. 626-632
- A. Bener, M. Al-Ali, G.F. Hoffmann High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem *Minerva Pediatr.*, 61 (1) (2009), pp. 15-22
- Adams JS, Clements TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin D-deficient subjects. *N Engl J Med* 1982;306:722–5.
- A. Prentice Vitamin D deficiency: a global perspective *Nutr. Rev.*, 66 (10 Suppl. (2)) (2008), pp. S153-S164
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, Messinis IE: Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. Reprod Biol Endocrinol. 2010, 8: 91-[PubMed CentralPubMedView ArticleGoogle Scholar](#)*
- Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F: Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011,*
- Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, Messinis IE: Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. Reprod Biol Endocrinol. 2010, 8: 91-[PubMed CentralPubMedView ArticleGoogle Scholar](#) (B)*
- Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F: Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, (B)*
- Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F: Predictive value of the level of vitamin D in*

follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011, (C)

A.M. Molla, *et al.* Vitamin D status of mothers and their neonates in Kuwait
Pediatr. Int., 47 (6) (2005), pp. 649-652

Adekunle Dawodu High prevalence of vitamin D deficiency in preterm infants
Pediatr. Int., 53 (April (2)) (2011), pp. 207-210

Adekunle Dawodu High prevalence of vitamin D deficiency in preterm infants
Pediatr. Int., 53 (April (2)) (2011), pp. 207-210

Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, *et al.* The distillation of vitamin D. *Proc R Soc Lond* 1931; 810776-90.

Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25- hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinology & Metabolism* 2003;8(1):157-161 abstract.

Ala-Houhala M. 25(OH)D levels during breast-feeding with or without maternal or infantile supplementation of vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:220–6

Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986;109:328–34.

American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health
Ultraviolet light: a hazard to children *Pediatrics*, 104 (1999), pp. 328-333

B.L. Salle, *et al.* Perinatal metabolism of vitamin D *Am. J. Clin. Nutr.*, 71 (5 Suppl) (2000), pp. 1317S-1324S

Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmailzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. *J Nutr* (2013) 143:1432–8. 10.3945/jn.113.17755

A. Bener, A.O. Al-Hamaq, N.M. Saleh Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons

Int. J. Womens Health, 5 (2013), pp. 523-531

- A. Dawodu, *et al.* Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants *J. Pediatr.*, 142 (February (2)) (2003), pp. 169-173
- A. Thorne-Lyman, W.W. Fawzi Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 26 (Suppl. (1)) (2012), pp. 75-90
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr, Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* (2012) 28:164–8.10.1002/dmrr.1282
- Bai YH, Lu H, Hing D, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and colorectal cancer risk; a systematic meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(14):1672-1679.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1991; 341:938-941.
- Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283: 1024.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3517–3522.
- Blumsohn A. What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? *Nephrology and Hypertention* 2004; 13(4):397-401.
- Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986; 7(4):434-448.
- Brame LA, White KE, Econs MJ. Renal phosphate wasting disorders: clinical features and pathogenesis. *Seminars in Nephrology* 2004; 24(1):39-47.

- Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Mineral metabolism. Williams Textbook of Endocrinology 2003;1317-1320. Delvin EE, Salle L, Glorieux FH,
- Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;1:751-4. (c)
- Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;1:751-4. (b)
- Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;1:751-4.
- Brunvard L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996;45:27-33.
- Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health* (2013) 5:523-31. doi:10.2147/IJWH.S51403
- Caffey J. On the theory and practice of shaking infants: Its potential residual effects of permanent brain damage and mental retardation. *Am J Dis Child* 1972; 124(2):161-169.
- Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics* 2001; 107(4):1-7
- Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3517-3522.
- C.A. Camargo Jr., et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection: wheezing, and asthma
- Pediatrics*, 127 (1) (2011), pp. e180-e187 C.R. Gale, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes *Eur. J. Clin. Nutr.*, 62 (1) (2008), pp. 68-77

- Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1980;5:11–4.
- Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1980;5:11–4.(b)
- Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1980;5:11–4 (c)
- C.M. Harrison, A.T. Gibson Osteopenia in preterm infants *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 98 (May (3)) (2013), pp. F272-F275
- Chen L, Davey SG, Evans DM, *et al.* Genetic variants in the vitamin D receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis: findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(11):2874-2881.
- Cynthia Aranow Vitamin D and the immune system *J. Investig. Med.*, 59 (August (6)) (2011), pp. 881-886
- C.S. Kovacs Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies, 2008
- C.S. Kovacs Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies (β)
- Christakos S, Ajibade DV, *et al.* Vitamin D metabolism. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2010; 39(2):243-253
- Clausen K, Robinson S. High intake of energy, sucrose and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185:451-458.

- Counts S, Baylink D, Shen F, Sherrard D, Hickman R. Vitamin D intoxication in an anephric child. *Ann Intern Med* 1975;82:196–200. 2013
- Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. *Pediatric Nutrition Handbook* 1998; 15:275.
- C.M. Harrison, A.T. Gibson Osteopenia in preterm infants *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 98 (May (3)) (2013), pp. F272-F275
- Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* (2008) 25:678–84.10.1111/j.1464-5491.2008.02422.x
- Γεωργιάδης ΑΕ, Γεωργίου Ε, Βιδαλάκη Β. Μεταβολές της οστικής πυκνότητας σε φυσιολογικές γυναίκες από 5 χρόνια πριν μέχρι και 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. *Οστούν* 1996; 7(4):350.
- Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW: Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2337-2346.
- Dawodu, *et al.* Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants *J. Pediatr.*, 142 (February (2)) (2003), pp. 169-173 (β)
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;14:CD008873.
- Deena H. ElSORI *et al.*, Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* Volume 175, January 2018, Pages 195-199
- Datta S, Alfaham M, Davis D, *et al.* Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population - an intervention study. *JOG* 2002; 109(8):905-908.

- Darina Bassil, *et al.* Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa. Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol*, 5 (April (2)) (2013), pp. 274-298
- D. Yuan, L. Bassie, M. Sabalza, B. Miralpeix, S. Dashevskaya, G. Farre, S.M. Rivera, R. Banakar, C. Bai, G. Sanahuja, G. Arjó. The potential impact of plant biotechnology on the Millennium Development Goals
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7(9):684-700.
- DeLuca H. Overview of general physiologic features and function of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl):1680S-1696S.
- DeLuka HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB Journal* 2001; 15(14): 2579-2585.
- DeLuca HF. The transformation of a vitamin into a hormone: the vitamin D story. *Harvey lectures* 1979b; 75:333-379.
- Dokoh S, Donaldson CA, Marion SL, Pike JW, Haussler MR: The ovary: a target organ for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrinology. 1983, 112 (1): 200-206*
- Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010;68(8):465–477. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x
- Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010;68(8):465–477. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x
- Diehl JW, Chiu MW. Effect of ambient sunlight and photo protection on vitamin D status. *Dermatologic Therapy* 2010; 23(1):48-60.
- Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes and interventions. *Nutr Rev* 2010; 68(8):465-477.

Datta S, Alfaham M, Davies D, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population: an international study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:905–8.

Διαδικτυακή ιατρική Βάση Δεδομένων www.e-rheumatology.gr.

Estes SJ, Ye B, Qiu W, Cramer D, Hornstein MD, Missmer SA: A proteomic analysis of IVF follicular fluid in women < or = 32 years old. *Fertil Steril*. 2009, 92 (5): 1569-1578.

Favus M. Laboratory values of importance for calcium metabolic bone disease. In: Favus M, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:467–70

FDA (Food and Drug Administration) Agency Information Collection activities; submission for office of management and budget review; comment request; Food labeling Regulations. *Federal Register* 2009; 74(201)53743-53746.

Feldman D, Pike JW, Glorieux FH. *Vitamin D*. Elsevier, Academic Press, London, San Diego 2005; second edition.

Fernandez-Alonso AM, Dionis-Sanchez EC, Chedraui P, Gonzalez-Salmeron MD, Perez- Lopez FR; Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group: First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:6-9.

Fitzpatrick S, Sheard NF, Clark NG, LeeRitter M. Vitamin D-deficient rickets: A multifactorial disease. *Nutrition Reviews* 2000; 58(7):218-222.

Fowles ER. Prenatal nutrition and birth outcomes. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing* 2004; 33:809-822.

Fischer D, Schroer A, Ludders D, Cordes T, Bücken B, Reichrath J, Friedrich M. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007;34:80–4

- Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;116:6–9
- Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;116:6–9
- F. Aghajafari, *et al.* Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies *BMJ*, 346 (2013), p. f1169
- Gallagher JC, Riggs L, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Clin Endocrin & Metabol* 1980; 51(6): 1359-1364.
- Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, *et al.* Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands/. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1972; 69(7): 1673-1676.
- Gilchrest BA. Sun exposure and Vit D Sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(suppl):570S-577S.
- Gugi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods *Obstet Gynecol.* 1986;68:300-4.
- Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, von Versen-Höynck F. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;303:C954–62
- Goodenday LS, Gordon GS. No risk from vitamin D in pregnancy. *Ann Intern Med* 1971;75:807–8.

- Greer FR, Hollis BW, Napoli JL. High concentrations of vitamin D2 in human milk associated with pharmacologic doses of vitamin D2. *J Pediatr* 1984;105:61–4.
- Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 1996; 312:410-414.
- Godfrey K, Robinson S. Maternal nutrition, placental growth and fetal programming. *The proceedings of the Nutrition Society* 1998; 57:105-111.
- Gertner JM, Domenech M. 25-hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol. *Clin Pathol* 1977; 30:144–50. 1977
- Gertner JM, Domenech M. 25-hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol. *Clin Pathol* 1977; 30:144–50. 1977
- Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *The Journal of Clinical Investigation* 1979; 64(2):655-665.
- Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30:15-23.
- Haddock L, Corcino J, Vazquez MD. 25(OH)D serum levels in the normal Puerto Rican population and in subjects with tropical sprue and parathyroid disease. *Puerto Rico Health Sci* 1982;1:85–91. 2013
- Haddad JG, Kyung JC. Competitive protein-binding radioassay for 25(OH)D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:992–5.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Alexander J, Meltzer HM. Dietary supplements contribute substantially to the total nutrient intake in pregnant Norwegian women. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2008; 52:272-280.
- Hollis BW, Kamerud JQ, Selvaag SR, Lorenz JD. Determination of vitamin D status by radioimmunoassay with a 125I-labeled tracer. *Clin Chem* 1993;39:529–33

- Hughs M, Baylink D, Jones P, Haussler M. Radioligand receptor assay for 25-hydroxyvitamin D₂/D₃ and 1,25-dihydroxy vitamin D₂/D₃. *J Clin Invest* 1976;58:61–70, 2005
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204–10. 2003
- Hollis BW. Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: what to measure and how to do it. *Calcif Tissue Int* 1996;58:4–5
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204–10. 2003 (b)
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204–10 (C)
- Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26(3):455-457.
- Henderson RG, Russel RGG, Ledingham JGG, *et al.* Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness, and bone disease in chronic renal failure, *Lancet* 1974; 1:379-384.
- Hewison M, Adams Js. Vitamin D insufficiency and skeletal development in utero. *J of Bone and Mineral Research* 2010; 25(1):11-13.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009;20:720–6.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911–1930.
- Holick M. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.

- Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 3rd Edition, e. Favus MJ. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven 1996; 74-81.
- Holick M, McCollum. Award Lecture: Vitamin D - New horizons for the 21st century. American Journal of Clinical Nutrition 1994; 60(4):619-630.
- Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2014; 53:1994-2001.
- Huang JL. New advantages in juvenile idiopathic arthritis. Chang Gung Med J 2012; 35:1-14.
- Ishibe M, Nojima T, Ishibashi T, Koda T, Kaneda K, Rosier RN, Puzas JE. 17β -estradiol increases the receptor number and modulates the action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human osteosarcoma-derived osteoblast-like cells. Calcified Tissue International 1995; 57(6):430-435.
- J. Akshaya, *et al.* Metabolic bone disease of prematurity NeoReviews, 10 (August (8)) (2009)
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88(2):558S-564S.
- Jones G, Strugnell S, DeLuca F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological Reviews 1998; 78(4):1193-1231.
- Jongen MJM, van Ginkel FC, van den Vijgh WJF, Kuipers S, Netenbos JC, Lips P. An international comparison of vitamin D metabolic measurements. Clin Chem 1984; 30: 399-403.
- Jongen MJM, van den Vijgh WJF, Berensteyn ECH, van der Berg H, Bosch R, Hoogenboezem T, Visser TJ, Netenbos JC. Interlaboratory variation of vitamin D metabolite measurements. J Clin Chem Clin Biochem 1982; 20: 753-756.

- Jurutka PW, Whitfield JK, Hsieh JC, *et al.* Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Reviews in Endocrinology and Metabolic Disorders* 2001; 2(2):203-216.
- Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, McNeil RB, Ebeling M, Hollis BW. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol.* 2011;28:7–12
- J. Mitri, M.D. Muraru, A.G. Pittas Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review *Eur. J. Clin. Nutr.*, 65 (9) (2011), pp. 1005-1015
- J.Y. Dong, *et al.* Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies *Nutrients*, 5 (9) (2013), pp. 3551-3562
- Karras SN, Anagnostis P, Bili E, *et al.* Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):795–805 doi: 10.1007/s00198-013-2468-5
- Koo W, Tsang R. Bone mineralization in infants. *Prog Food Nutr Sci* 1984; 8(3-4):229-302.
- Kovalenko PL, Zhang Z, Cui M, *et al.* 1,25 dihydroxyvitamin D-mediated orchestration of anticancer, transcript-level effects in the immortalized, non-transformed prostate epithelial cell line, RWPE1. *BMC Genomics* 2010; 11:26.
- Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989; 321:1777-1783.
- Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Chariton PA, Calikoğlu As, Davenport ML. Nutritional Rickets in African breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137(2):153-157.
- Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, Ichiyama T. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;132:290–4.

Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, Ichiyama T. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;132:290–4.

(b)

Κώτσα Κ. Βιταμίνη D και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2: ανακαλύπτοντας μια παλιά σχέση. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2010; 23(2):128-141.

Lamberts. <https://lamberts.gr> 2016.

Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1):211-216.

Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, Hollis B, Roos BA. Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1557-1562.

Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:4-8.

Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews* 2001; 22(4):477-501.

Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1212-1221.

Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9:394-397.

Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Archives of biochemistry and biophysics* 2012; 523:37-47.

- L.M. Bodnar, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates *J. Nutr.*, 137 (2) (2007), pp. 447-452
- L.G. Ramavat Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait *Indian J. Pediatr.*, 66 (January–February (1)) (1999), pp. 37-43
- L.M. Bodnar, M.A. Krohn, H.N. Simhan Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy *J. Nutr.*, 139 (6) (2009), pp. 1157-1161
- Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Molecular Cancer Therapeutics* 2006; 5(4):797-808. *Medicine (Baltimore)*, 92 (3) (2013), pp. 123-131
- Manila Kaushal, Navneet Magon Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 17 (January–February (1)) (2013), pp. 76-82 (a)
- Manila Kaushal, Navneet Magon Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 17 (January–February (1)) (2013), pp. 76-82 (b)
- Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D: a preliminary study. *Arch Dermatol* 1988;124:1802–4.
- Marx S, Swart E, Hamstra A, Deluca H. Normal intrauterine development of the fetus of a woman receiving extraordinarily high doses of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1138– 42
- Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford, United Kingdom: Update Software, 2002.
- Meeda SS, Kunii IS, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in Sao Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord* 2010; 10:12.

- M. Cetinkaya, F. Cekmez, G. Buyukkale, T. Erener
Ercan, F. Demir, T. Tunc, F.N. Aydin, G. Aydemir Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants *J. Perinatol.*, 35 (1) (2015), pp. 39-45
- M.F. Holick Vitamin D: a d-lightful solution for health *J. Investig. Med.*, 59 (6) (2011), pp. 872-880 (b)
- M.F. Holick, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7) (2011), pp. 1911-1930
- M.F. Holick Vitamin D: a d-lightful solution for health *J. Investig. Med.*, 59 (6) (2011), pp. 872-880
- N. Nassar, *et al.* Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 205 (3) (2011), pp. e1-e7
- McCall B. Most pregnant women in Mediterranean are vitamin D deficient. European Congress of Endocrinology (ECE) 2015.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswella LA, Saag KG, *et al.* Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-77.
- Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IRF. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:987–91.
- Mary S. Fewtrell Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *Am. J. Clin. Nutr.*, 94 (December (6 Suppl.)) (2011)
- Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:155–61.
- Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IRF. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:987–91(b)

- Mallet E, Gugi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986;68:300–4
- Meunier PJ. Effect of a calcium and vitamin D3 supplementation on non-vertebral fracture reate, femoral bone density and parathyroid function in elderly women. A prospective placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 1991; 6:S135.
- Monticielo OA, Teixeira TD, Chies JA, *et al.* Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systematic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2012; June13.
- Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Investig.* 1987;24(1):38–42. doi: 10.1159/000298772.
- Moon RJ, Harvey NC, Cooper C: Response to Letter: genetics and vitamin D supplementation in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3565-3566
- Moyer A. Prevention of falls in community-dwelling older adults: US preventive servises task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157(3):197-204.
- Mulligan M, Felton S, Riek A, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:429.e1-9.
- N.G. Forouhi, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies *Diabetologia*, 55 (8) (2012), pp. 2173-2182
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligants. *Endocr Rev* 2005; 26:662-687.

- Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman NW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Annals of Epidemiology* 2007; 17:663-668.
- Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L: Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010, 94 (4): 1314-1319.[PubMed](#)
[CentralPubMedView ArticleGoogle Scholar](#)
- Panierakis C, Goulielmos G, Mamoulakis D, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type I diabetes in Crete, Greece. *Clin Immunol* 2009; 133:276-281.
- Papadakis G, Keramidas I, Kakava K, Pappa T, Villiotou V, Triantafillou E, Drosou A, Tertipi A, Kaltzidou V, Pappas A. Seasonal variation of serum vitamin D among greek female patients with osteoporosis. *In vivo* 2015; 29(3):409-413.
- Papapetrou PD, Triantaphyllopoulou M, Karga H, Zagarelou P, Aloumanis K, Kostakioti E, Vaiopoulos G. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece.
- P. Lips, D. Hosking, K. Lippuner, J.M. Norquist, L. Wehren, G. Maalouf, S. RA GI-EIS, J. ChandlerThe prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation
- Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev* 2010; 9:507-510.
- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic disease. *Eur J Clin. Invest* 2005; 35:290-304.
- Petifor JM. Nutritional Rickets. *Pediatric Bone-Biology and Disease* 2003; 541-566.
- Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *The journal of Nutrition* 2003; 133:1997S-2002S.
- Plant Cell Rep.*, 30 (March (3)) (2011), pp. 249-265

- Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecological Endocrinology*. 2007;23:13–24.
- Potashnik G, Lunenfeld E, Levitas E, Itskovitz J, Albutiano S, Yankowitz N, Sonin Y, Levy J, Glezerman M, Shany S: The relationship between endogenous oestradiol and vitamin D3 metabolites in serum and follicular fluid during ovarian stimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1992, 7 (10): 1357-1360.
- Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecological Endocrinology*. 2007;23:13–24
- Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* (2012) 29:e25–32.10.1111/j.1464-5491.2011.03550.x
- Pleskacova A, Bartakova V, Pacal L, Kuricova K, Belobradkova J, Tomandl J, et al. Vitamin D status in women with gestational diabetes mellitus during pregnancy and postpartum. *Biomed Res Int* (2015) 2015:260624.10.1155/2015/260624
- Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Pena-Rosas JP: Vitamin D supplementation during pregnancy: updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:148-155.
- Pike JW, Shevde NK, Hollis BW, et al. Vitamin D-binding protein influences total circulation levels of 1,25-dihydroxyvitamin D-3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology* 2008; 149(7):3656-3667.
- Preece MA, Tomlinson S, Ribot CA, Pietrek J, Korn HT, Davies DM, Ford JA, Dunnigan MG, O'Riordan JLH. Studies of vitamin D deficiency in man. *Q J Med* 1975; 44:575-589.
- Reichrath J. Skin cancer and UV-protection: how to avoid vitamin D-deficiency? *British J of Dermatology* 2009; 161(3):54-60.

- Robinson RF, Batiskey DL, Haynes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatric Nephrology* 2004; 19(12):1379-1384.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(1):53-58.
- Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B: Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:363-368.
- Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG: Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod.* 1992, 7 (6): 735-745.
- R.E. Anglin, *et al.* Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis *Br. J. Psychiatry*, 202 (2013), pp. 100-107
- R. Chesney Rickets: an old form for a new century *Pediatr. Int.*, 45 (2003), pp. 509-511
- Roberta Bivins Ideology and disease identity: the politics of rickets, 1929–1982 *Med. Humanit.*, 40 (June (1)) (2014), pp. 3-10
- R.W. Chesney Vitamin D and the magic mountain: the anti-infectious role of the vitamin *J. Pediatr.*, 156 (5) (2010), pp. 698-703
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:e361–e366.
- Salas AA, Woodfin T, Phillips V, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, Ambalavanan N: Dose-response effects of early vitamin D supplementation on neurodevelopmental and respiratory outcomes of extremely preterm infants at 2 years of age: A randomized trial. *Neonatology* 2018;113:256-262.
- Specker B: Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1740S- 1747S

- Schwalfenberg G. Clinical Review: Not enough vitamin D, health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 2007; 53:841-854.
- S.R. Bauer, *et al.* Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies
- Shah M, Salhab N, Patterson D, Seikaly MG. Nutritional Rickets still afflict children in north Texas. *Texas medicine* 2000; 96(6):64-68.
- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Bio Chem* 1985; 260(1):8882-8891.
- Steinbach HL, Noetzi M. Roentgen appearance of the skeleton in osteomalacia and rickets. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine* 1964; 91:955-972.
- Sutton RA, Wong NL, Dirks JH. Effects of parathyroid hormone on sodium and calcium transport in the dog nephron. *Clinical Science and Molecular Medicine* 1976; 51(4): 345-351.
- Society clinical practice guideline *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (2011), pp. 1911-1930
- Singla R, Gurung P, Aggarwal N, Dutta U, Kochhar R. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:1247–51
- Singla R, Gurung P, Aggarwal N, Dutta U, Kochhar R. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:1247–51 (b)
- S.R. Motiwala, T.J. Wang Vitamin D and cardiovascular risk *Curr. Hypertens. Rep.*, 14 (3) (2012), pp. 209-218
- Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(13):1593–1598. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x

- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4023–4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212
- Takeda E, Terao J, Nakaya Y, Miyamoto K, Baba Y, Chuman H, Kaji R, Ohmori T, Rokutan K. Stress control and human nutrition 2004; 51(3-4):139-145.
- Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* (2011) 34:223–9.10.2337/dc10-1368
- Tolo VT, Wood BP. Torsional and angular conditions in the lower extremity. *Pediatric Orthopaedics in Primary Care* 1993; 258:260.
- University of Washington online courses. Vitamin D. <http://courses.washington.edu/bonephys/opvitD.html> 2016.
- Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L. Vitamin D deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res.* 2013;45:682–7
- Vojinovic J, Cimaz R. Vitamin D - update for the pediatric rheumatologists. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015:13-18
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842–56. (1999)
- Vieth R, Chan PCR, MacFarlane GD. Efficiency and safety of vitamin D3 intake exceeding
- V.P. Walker, R.L. Modlin The vitamin D connection to pediatric infections and immune function *Pediatr. Res.*, 65 (5 Pt. 2) (2009), pp. 106R-113R
- V. Chatzidaki, *et al.* Genetic variants associated with susceptibility to mother-to-child transmission of hepatitis B virus *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* (2012)

- Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva Murali M, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B: Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;147:48-55.
- Wei S, Audibert F, Hidirolou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, Luo ZC, Fraser WD. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. *BJOG*. 2012;119:832–9.
- 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. *Horm Metab Res*. 2013;45:456–62.
- Wei SQ, Audibert F, Luo ZC, Nuyt AM, Masse B, Julien P, Fraser WD MIROS Study Group. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D levels, angiogenic factors, and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:390, e1–6
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B: Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010, 73 (2): 243-248.
- Yamamoto MY, Kawanobe H, Takahashi, *et al*. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. *Journal of Clinical Investigation* 1984; 74(2):507-513.
- Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nut* 2008; 88(2):558S-564S.
- Y. Feleke, *et al*. Low levels of serum calcidiol in an African population compared to a North European population *Eur. J. Endocrinol.*, 141 (4) (1991), pp. 358-360
- Zehnder D. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(2):888-894.
- Zhang J, Li W, Lie J, *et al*. Polymorphism in the vitamin receptor gene and type I diabetes mellitus risk: NA update by meta-analysis. *Molecular and cellular endocrinology* 2012; 355:135-142.

Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics* (2013) 68:658–64. doi:10.6061/clinics/2013(05)13

Φοντόρ Χ, Σουρολιάκου Μ. Τι πρέπει να γνωρίζετε για την βιταμίνη D. *medNutrition* 2005; online.