



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ
ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΡΙΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ**

**ANNA ΛΙΩΡΗ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2022**



**Σημ.: 1^ο Εσώφυλλο
Τόμου**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ
ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΡΙΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ**

**ANNA ΛΙΩΡΗ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ-ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2022**

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ
ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΝΑΣΤΡΙΕΣ ΕΓΚΥΟΥΣ**

ANNA ΛΙΩΡΗ

A.M.: 20150214

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΝΕΟΚΛΗΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Μαιευτικής και
Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Πατρών

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΝΕΟΚΛΗΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΛΙΒΑΛΑΣ ΣΑΡΑΝΤΗΣ

MD, PhD

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D έχει αναδειχθεί ως μια από τις πιο αμφιλεγόμενες προ-ορμόνες που μελετά η Ιατρική του 21ου αιώνα. Ο ρόλος της έχει ήδη αποδειχτεί σημαντικός όσον αφορά τον μεταβολισμό του ασβεστίου και τη σωστή ανάπτυξη των οστών. Ωστόσο, οι σχετικές μελέτες επεκτείνονται και στη σημασία που έχει η βιταμίνη D στην ανοσολογική λειτουργία και την μακροπρόθεσμη υγεία. Συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D συσχετίζεται με βιολογικές δράσεις όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση του κυττάρου. Οι ίδιες δράσεις είναι υψίστης σημασίας και για την αύξηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, το φαινόμενο της έλλειψης βιταμίνης D κέντρισε το ερευνητικό ενδιαφέρον, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εγκύων και νεογνών. Η έλλειψη βιταμίνης D κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με επιπλοκές της όπως ο πρόωρος τοκετός, η προεκλαμψία, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM) και μικρό έμβρυο για την ηλικία κύησης (SGA).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D, τόσο σε υγιείς έγκυες Ελληνίδες και τα νεογνά τους όσο και σε υγιείς έγκυες μετανάστριες και τα νεογνά τους που ζουν στην Ελλάδα, καθώς και η αξιολόγηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ των τιμών βιταμίνης D στις Ελληνίδες και της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης στο καθημερινό τους διατολόγιο.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στη μελέτη συμμετείχαν 103 υγιείς έγκυες γυναίκες στο νησί της Λέσβου, οι οποίες παρακολούθησαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους και τα υγιή τελειόμηνα νεογνά τους. Το πλήθος των γυναικών διακρίνονται σε 52 γυναίκες Ελληνίδες και 51 γυναίκες μετανάστριες. Μελετήθηκαν τα δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά των εγκύων καθώς και η λήψη ή μη συμπληρωμάτων διατροφής. Εξετάστηκαν ακόμη τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών τους. Τα επίπεδα της 25(OH)D και της παραθορμόνης (PTH), όπως επίσης και οι παρακάτω βιοχημικοί δείκτες (Ca, P, αλβουμίνη) μετρήθηκαν στον ορό των εγκύων κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο πριν τον τοκετό και σε δείγμα αίματος από τον ομφάλιο λώρο, κατά τη διάρκεια του τοκετού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όσον αφορά το σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε, τα επίπεδα της 25(OH)D της μητέρας κατά τη διάρκεια του τοκετού είναι ελαφρώς υψηλότερα ($13,50 \pm 10,90$ ng/dl) συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα από το δείγμα αίματος του ομφάλιου λώρου ($12,80 \pm 7,80$ ng/dl). Όλος ο πληθυσμός παρουσίαζε έλλειψη της 25(OH)D κατά τον τοκετό, ωστόσο ο πληθυσμός των Ελληνίδων εγκύων είχε στατιστικά υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό ($17,90 \pm 12,20$ ng/dl) και στον πλακούντα ($16,50 \pm 6,70$ ng/dl) σε σχέση με τις μη Ελληνίδες έγκυες (ορός $9,10 \pm 7,10$ ng/dl και πλακούντας $9,00 \pm 7,10$ ng/dl).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός της υποβιταμίνωσης D είναι υψηλός, ακόμη και στη χώρα μας, αφού το νησί της Λέσβου στο οποίο πραγματοποιήθηκε η μελέτη είναι ένα νησί με μεγάλη ηλιοφάνεια. Επομένως, η ηλιακή έκθεση δεν είναι αρκετή για να εξασφαλίσει επαρκή ποσοστά βιταμίνης D σε μια έγκυο, ακόμη και αν αυτή προέρχεται από διαφορετικούς πληθυσμούς αλλά διαμένει στην ίδια τοποθεσία. Συμπερασματικά, στις έγκυες κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D, η οποία θα πρέπει να συνδυάζεται με διατροφή πλούσια σε βιταμίνη D προκειμένου να υπάρχει επάρκεια αυτής, τόσο στις μητέρες όσο και στα νεογνά τους.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Γυναικολογία-Μαιευτική

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Έλλειψη βιταμίνης D, Εγκυμοσύνη, Έμβρυο, Νεογνό, Συμπλήρωμα βιταμίνης D

ABSTRACT

Vitamin D has emerged as one of the most controversial prohormones and nutrients of the 21st century. Its role has been proved to be rather significant as concerns calcium metabolism and bone health, however studies extend its importance to immune function and long-term health. Research has shown that vitamin D is associated with biological activities such as cell proliferation, differentiation and apoptosis. The same actions are of utmost importance for the growth and development of the fetus. The phenomenon of vitamin D deficiency has aroused research interest as it is constantly increasing in recent decades and special importance has been given to cases of pregnant women and newborns. Vitamin D deficiency during pregnancy has been linked to complications such as preterm birth, preeclampsia, gestational diabetes mellitus (GDM) and small for gestational age (SGA).

PURPOSE OF THE STUDY: The evaluation of vitamin D levels in both healthy pregnant Greek women and their newborns as well as healthy pregnant immigrants and their newborns living in Greece, as well as the evaluation of a possible correlation between vitamin D supplementation in Greek women and Vitamin in their daily diet.

MATERIAL AND METHOD: The study involved 104 healthy pregnant women on the island of Lesbos, who were monitored during their pregnancy, and their healthy full-term newborns. The number of women is divided into 52 Greek women and 52 immigrant women. The demographic and social characteristics of pregnant women as well as the reception or not of nutritional supplements as well as the anthropometric characteristics of their newborns were studied. Levels of 25(OH)D and parathyroid hormone (PTH), as well as the following biochemical markers (Ca, P, albumin) were measured in the serum of pregnant women upon admission to the hospital before delivery, and in a blood sample from Umbilical cord during childbirth.

RESULTS: For the total population studied, maternal 25(OH)D levels during childbirth are slightly higher (13.50 ± 10.90 ng/dl) compared to the corresponding levels in the blood sample umbilical cord (12.80 ± 7.80 ng/dl). The whole population was deficient in 25(OH)D during childbirth however the population of Greek pregnant women had statistically higher levels of 25(OH)D in serum (17.90 ± 12.20 ng/dl) and placenta (16.50 ± 6.70 ng/dl) in relation to non-Greek pregnant women (serum 9.10 ± 7.10 ng/dl and placenta $9,00 \pm 7,10$ ng/dl).

CONCLUSIONS: The prevalence of hypovitaminosis D is high even in our country, since the island of Lesbos where the study was conducted is an island with great sunshine. Therefore, sun exposure is not enough to provide adequate levels of vitamin D to a pregnant woman even if she comes from different populations but lives in the same location. In conclusion, pregnant women need to take vitamin D supplements, which should be combined with a diet rich in vitamin D in order to have adequate in both mothers and their babies.

SUBJECT AREA: Gynecology-Obstetrics

KEYWORDS: Vitamin D Deficiency, Pregnancy, Fetus, Newborn, Vitamin Supplement D

"Στην αδερφή μου και στις ανιψιές μου"

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου για την ανάθεση του θέματος.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον επιβλέπων καθηγητή μου, για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου για την βοήθεια της, την υπομονή, την συμπαράσταση και την στήριξή της. Σας ευχαριστώ Νάσο, Γιούλα, Λίλα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1	Εισαγωγή	1
1.1	Η Βιταμίνη D	1
1.2	Οι μορφές της βιταμίνης D	4
1.3	Οι πηγές της βιταμίνης D	6
1.4	Μεταβολισμός της βιταμίνης D στον ανθρώπινο οργανισμό.....	7
1.4.1	Σύνθεση – Μεταβολισμός	8
1.4.2	Ρυθμιστικοί μηχανισμοί	10
1.5	Κλινική σημασία της βιταμίνης D	10
1.5.1	Σκελετός	10
1.5.2	Λειτουργία μυών.....	10
1.5.3	Καρδιαγγειακό σύστημα	11
1.5.4	Καρκίνος	11
1.5.5	Ανοσοποιητικό	12
1.5.6	Σακχαρώδης Διαβήτης.....	12
1.5.7	Ψυχική υγεία	12
1.6	Συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D και ανεπάρκεια βιταμίνης D.....	13
1.6.1	Συνιστώμενη πρόσληψη	13
1.6.2	Ανεπάρκεια Βιταμίνης D.....	14
2	Βιταμίνη D και εγκυμοσύνη	18
2.1	Ομοιοστασία ασβεστίου και βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη	18
2.2	Μεταβολισμός βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη.....	18
2.3	Απαιτήσεις σε βιταμίνη D κατά την εγκυμοσύνη.....	19
2.4	Βιταμίνη D και αναπαραγωγή	20
2.4.1	Επιπλοκές σχετιζόμενες με ανεπάρκεια βιταμίνης D για το έμβryo και το νεογνό 21	
2.4.2	Επιπλοκές σχετιζόμενες με ανεπάρκεια βιταμίνης D στην μέλλουσα μητέρα κατά την διάρκεια της κύησης	25
	Σκοπός της μελέτης.....	29
	Υλικό και Μέθοδος.....	29
	Στατιστική ανάλυση.....	31
	Αποτελέσματα.....	31
	Συζήτηση	33
	Συμπεράσματα.....	36
	Περιορισμοί της Μελέτης.....	36
	Δήλωση Συμφερόντων	37
	Παράρτημα	38

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<i>Εικόνα 1 : Χημικοί τύποι της βιταμίνης D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και της βιταμίνης D₃ (χολικαλσιφερόλη)..</i>	<i>2</i>
<i>Εικόνα 2: Χημική δομή των 25OHD₃ και 25OHD₂ συγκριτικά με τα πρόδρομα μόρια Βιταμίνης D₃ και D₂ αντίστοιχα.....</i>	<i>5</i>
<i>Εικόνα 3: Χημική δομή της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D.....</i>	<i>6</i>
<i>Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης της Βιταμίνης D₃ στο δέρμα.....</i>	<i>8</i>
<i>Εικόνα 5: Σύνθεση και μεταβολισμός βιταμίνης D στο σώμα.....</i>	<i>9</i>
<i>Εικόνα 6: Μεταβολισμός και δράσεις βιταμίνης D.....</i>	<i>13</i>
<i>Εικόνα 7: Σύνοψη κύριων αιτιών έλλειψης βιταμίνης D και συνέπειες αυτής.....</i>	<i>16</i>
<i>Εικόνα 8: Η ανεπάρκεια της μητρικής βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο εμβρύων μικρών για την ηλικία κύησης και βρέφων με χαμηλό βάρος γέννησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης στον κινεζικό πληθυσμό, η πιθανότητα εμβρύων μικρών για την ηλικία κύησης ήταν 6,5 φορές μεγαλύτερη εάν η μητέρα παρουσίαζε ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης¹⁰⁰.....</i>	<i>22</i>
<i>Εικόνα 9: Περιστατικά ραχίτιδας λόγω βαριάς ανεπάρκειας βιταμίνης D.....</i>	<i>24</i>
<i>Εικόνα 10: Παθολογικές καταστάσεις για τη μητέρα και το έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με την έλλειψη βιταμίνης D.....</i>	<i>27</i>

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Συστάσεις <i>Institute of Medicine</i> αναφορικά με τις ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη D ανά πληθυσμιακή ομάδα ⁶⁰ _____	14
Πίνακας 2: Παθολογικές καταστάσεις εμβρύου/νεογνού που σχετίζονται με ανεπάρκεια βιταμίνης D _____	25
Πίνακας 3: Αναλυτικά στοιχεία εγκύων και νεογνών συμμετεχόντων στη μελέτη _____	32
Πίνακας 4: Ανθρωπομετρικά στοιχεία και τιμές 23(OH)D, Ca, P (μητρικά επίπεδα/ομφάλιου λώρου) _____	33
Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά συνολικού πληθυσμού (n=103) (Τα στοιχεία είναι οι μέσοι όροι±SD) _____	38
Πίνακας 6: Σύγκριση Ελληνίδων-προσφύγων εγκύων (Τα στοιχεία είναι μέσοι όροι ± SD ή Median - IQR) _____	39
Πίνακας 7: Συσχετίσεις - Παράμετροι σε ορό μητέρας / πλακούντα - ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ _____	40
Πίνακας 8: Συσχετίσεις - Ορός μητέρων- ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ _____	42
Πίνακας 9: Συσχετίσεις παραμέτρων νεογνού με παραμέτρους ορού μητέρας / ομφάλιου - ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ _____	43
Πίνακας 10: Συσχετίσεις σε Ελληνίδες _____	44
Πίνακας 11: συσχετίσεις σε προσφυγές _____	47

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

1,25(OH)₃D	1,25-διυδροξύ-βιταμίνη D
24,25(OH)₂D	24,25-διυδροξύ-βιταμίνη D
25(OH)D	25OHD 25-υδροξύ-βιταμίνη D
25(OH)D₂	25OHD ₂ 25-υδροξύ-βιταμίνη D ₂
25(OH)D₃	25OHD ₃ 25-υδροξύ-βιταμίνη D ₃
GDM	Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης
SGA	Έμβρυο Μικρό για την Ηλικία Κύησης
PTH	Παραθορμόνη
PTHrp	Πεπτίδιο που σχετίζεται με τη παραθορμόνη
7-DHC	7-δεϋδροχοληστερόλη
VDBP	Συνδετική πρωτεΐνη της βιταμίνης D
VDR	Πυρηνικός υποδοχέας βιταμίνης D
CDK	Εξαρτώμενη από την κυκλίνη κινάση
CKI	Αναστολείς CDK
PRL	Προλακτίνη
E2	Οιστραδιόλη
HLP	Πλακουντιακό γαλακτογόνο
Ca	Ασβέστιο
P	Φώσφορος
VitD	Βιταμίνη D

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βιταμίνη D και οι δράσεις της παρουσιάζουν ολοένα και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, ενώ μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, σε παγκόσμιο επίπεδο, πάσχει από ανεπάρκεια βιταμίνης D¹. Στις ομάδες υψηλού κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D περιλαμβάνονται οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά αλλά και οι έγκυες², ενώ η έλλειψή της έχει συσχετιστεί με διάφορες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα³, η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός, το βρογχικό άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα⁴, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, εγκεφαλικούς όγκους και σχιζοφρένεια⁵.

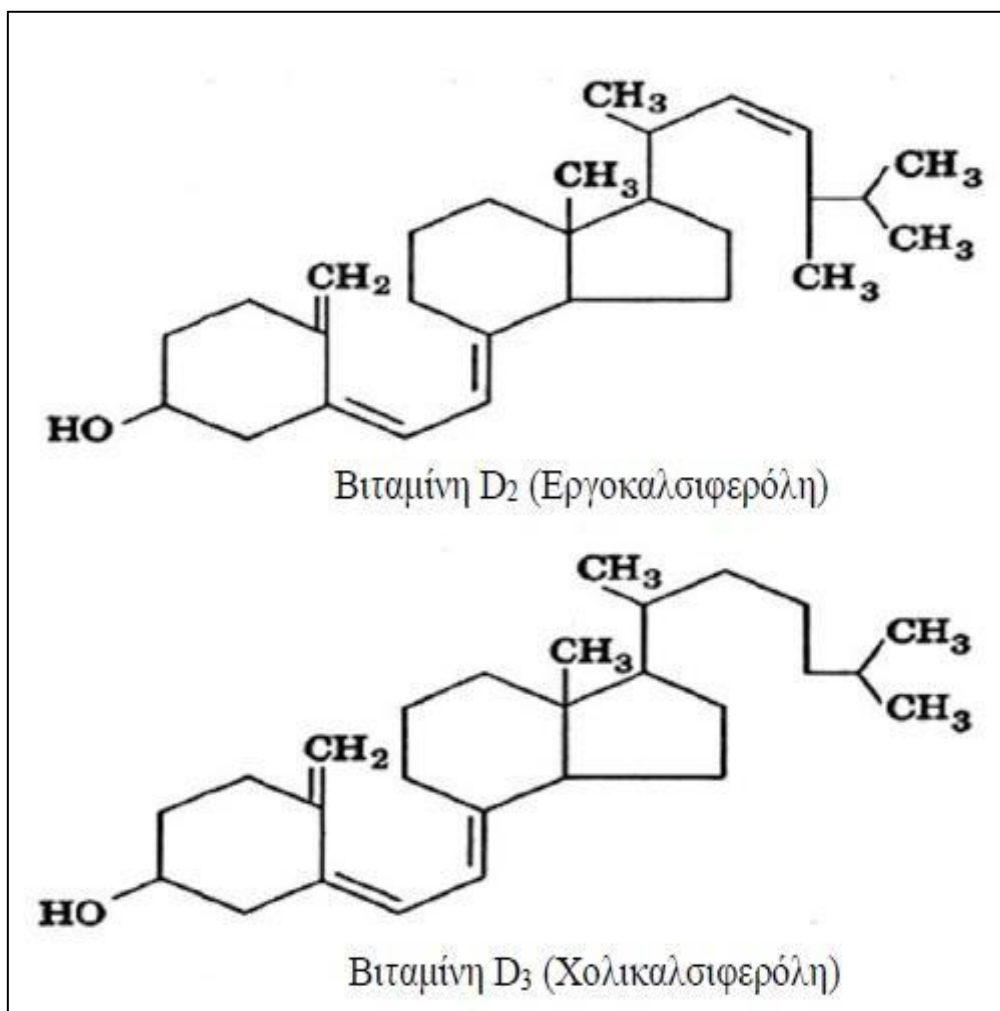
Η βιταμίνη D, ως βασικό θρεπτικό συστατικό του ανθρώπινου σώματος, έχει τις κύριες λειτουργίες που περιγράφονται κατωτέρω. Μεταξύ αυτών, κυριότερες είναι η απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο και η διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων ασβεστίου και φωσφορικών στον ορό ώστε να επιτρέπεται η φυσιολογική μεταλλοποίηση των οστών και να αποτρέπεται η υποκαλσιαιμική τετάνη (ακούσια συστολή των μυών, που οδηγεί σε κράμπες και σπασμούς). Επιπλέον, σημαντική είναι η συμβολή της στην ανάπτυξη και αναδιαμόρφωση των οστών από οστεοβλάστες και οστεοκλάστες¹. Ειδικά στην κύηση, η επάρκεια της βιταμίνης D είναι απαραίτητη για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρυϊκού σκελετού και για την εξασφάλιση των απαραίτητων αποθεμάτων σε αυτόν⁶.

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι στην ονοματολογία της βιταμίνης D υπάρχουν προβλήματα, καθώς βιταμίνες ονομάζονται οι ουσίες που ο οργανισμός τις λαμβάνει αυτούσιες από την φύση. Στην περίπτωση της βιταμίνης D, το μεγαλύτερο μέρος της το συνθέτει ο οργανισμός στο σώμα, διαμέσου του δέρματος και των νεφρών, άρα πρόκειται μάλλον για ορμόνη και όχι για βιταμίνη. Πιο συγκεκριμένα, μόνο το 10% των ημερήσιων αναγκών σε βιταμίνη D του ανθρώπου καλύπτεται από τη διατροφή⁷. Το υπόλοιπο ποσοστό των αναγκών σε βιταμίνη D προέρχεται από τη σύνθεσή της από τον οργανισμό, υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας. Ωστόσο, ειδικά τα τελευταία χρόνια με την ενημέρωση του κοινού για τις βλαβερές επιπτώσεις της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, έχει ελαττωθεί σημαντικά αυτή η πηγή, γεγονός που ερμηνεύει σε κάποιον βαθμό την ανεπάρκεια της βιταμίνης D στον πληθυσμό, καθώς και στις εγκύους. Ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, η ανεπάρκεια παρουσιάζει διακυμάνσεις, με ποσοστά που κυμαίνονται από 18% στο Ηνωμένο Βασίλειο έως και 80% στο Ιράν και είναι πολυπαραγοντική⁸. Οι επιπτώσεις της ανεπάρκειας στην υγεία είναι πολλαπλές, ειδικά στην εγκυμοσύνη, όπου η έλλειψη δεν επηρεάζει μόνο την έγκυο, αλλά και το παιδί που θα γεννήσει. Η παρούσα μελέτη επιδιώκει την εκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης D των υγιών εγκύων, με απώτερο σκοπό να συμβάλει, μέσω της καταγραφής της επάρκειας σε βιταμίνη D της υγιούς εγκύου, σε ενδεχόμενη απόφαση για πρόσθετη χορήγηση βιταμίνης D σε συνδυασμό με ένα διαιτολόγιο πλούσιο σε βιταμίνη D.

1.1 Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία συναντάται σε δύο μορφές: τη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και τη D₃ (χοληκαλσιφερόλη). Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P). Οι κύριες δράσεις της περιλαμβάνουν την εντερική απορρόφηση και τη νεφρική επαναρρόφηση του Ca, καθώς και

μία άμεση δράση στη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και των οστεοβλαστών προς το σχηματισμό οστού.



ΕΙΚΟΝΑ 1 : ΧΗΜΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D₂ (ΕΡΓΟΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ) ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D₃ (ΧΟΛΙΚΑΛΣΙΦΕΡΟΛΗ)

Η βιταμίνη D₂ ή εργοκαλσιφερόλη βρίσκεται στο φυτικό βασίλειο, σε ζυμομύκητες και μανιτάρια, ενώ τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα προμηθεύουν τον οργανισμό με την χοληκαλσιφερόλη ή βιταμίνη D₃⁹. Επιπλέον, η βιταμίνη D διατίθεται σήμερα και ως συμπλήρωμα διατροφής. Η κύρια ωστόσο πηγή βιταμίνης D για τους περισσότερους ανθρώπους είναι η ενδογενής παραγωγή, όταν οι υπεριώδεις ακτίνες (UVB) από το φως του ήλιου έρχονται σε επαφή με το δέρμα και προκαλούν τη σύνθεση της κερατινοκυτταρικής χολεκαλσιφερόλης¹⁰. Ο άνθρωπος φαίνεται ότι είναι προορισμένος περισσότερο για να συνθέτει βιταμίνη D στο δέρμα του, με την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας και λιγότερο να την προσλαμβάνει έτοιμη με τις τροφές του¹¹. Έτσι, η κυκλοφορούσα βιταμίνη D στον άνθρωπο προέρχεται κατά 90% από την βιοσύνθεση της D₃ στο δέρμα, ενώ μόνο το 10% προσλαμβάνεται με την τροφή (D₂ και D₃)¹². Μελέτες δείχνουν ότι οι D₂ και D₃ είναι

λειτουργικά ισοδύναμες, αλλά η βιταμίνη D₂ είναι λιγότερο σταθερή από την D₃, τουλάχιστον σε μελέτες που έγιναν σε ζώα. Μόλις εισαχθεί στην κυκλοφορία, οποιαδήποτε από τις δύο μορφές της βιταμίνης D υδρολύεται σε 25(OH)D στο ήπαρ και μετά από την 1-άλφα-υδροξυλάση στους νεφρούς, καταλήγει σε 1,25(OH)₂D, γνωστή ως καλσιτριόλη¹³.

Η βιταμίνη D που λαμβάνεται από την έκθεση στον ήλιο ή προέρχεται από τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα είναι βιολογικά αδρανής και πρέπει να υποβληθεί σε δύο υδροξυλίωσεις για ενεργοποίηση. Η πρώτη υδροξυλίωση στον άνθρακα 25¹⁴, η οποία πραγματοποιείται στο ήπαρ, μετατρέπει τη βιταμίνη D σε 25-υδροξυβιταμίνη D [25(OH)D] γνωστή ως «καλσιδιόλη». Η δεύτερη υδροξυλίωση συμβαίνει κυρίως στον νεφρό και σχηματίζει τη φυσιολογικά ενεργή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)₂D], επίσης γνωστή ως «καλσιτριόλη»¹⁵. Η D₃ παράγεται επίσης στα κύτταρα της επιδερμίδας από την 7-διυδροχοληστερόλη, μετά την αφαίρεση του δακτυλίου B από το μόριο της χοληστερόλης

Οι βιταμίνες D₂ και D₃ μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος συνδεδεμένες σε μια πρωτεΐνη φορέα της βιταμίνης D¹⁶. Η παραγωγή της βιταμίνης D₃ από την 7-διυδροχοληστερόλη εξαρτάται από την ένταση της υπεριώδους ακτινοβολίας που ποικίλει με τις εποχές του έτους, τη διάρκεια έκθεσης του δέρματος στην ακτινοβολία, το γεωγραφικό πλάτος¹⁷, τη γήρανση του δέρματος και την περιεκτικότητά του σε μελανίνη¹⁸.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ τα επίπεδα της 25(OH)D ποικίλουν, ανάλογα με την πρόσληψη μέσω της διατροφής και την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, αντίθετα, τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D είναι αρκετά ρυθμισμένα¹⁹. Η παραθορμόνη (PTH) αυξάνει τη νεφρική σύνθεση και ρυθμίζει επίσης την 1,25(OH)₂D. Σε έναν αρνητικό κύκλο, η καλσιτριόλη παρεμποδίζει τη δραστηριότητα της 1-α-υδροξυλάσης και αυξάνει τη δραστηριότητα της 24-υδροξυλάσης. Η 24-υδροξυλάση με τη σειρά της μπορεί να παράγει μια ανενεργή μορφή της βιταμίνης D, την 24,25(OH)₂D₃ και έτσι σταθεροποιεί περαιτέρω τα επίπεδα της ενεργής ορμόνης²⁰.

Ως γνωστόν, η βιταμίνη D συντίθεται στο δέρμα μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία B σε μήκη κύματος 290-315 nm. Τα ίδια μήκη κύματος ευθύνονται κατά κόρον για βλάβες στο DNA και δυστυχώς για καρκινογενέσεις²¹. Η χρήση αντηλιακού ή η σκούρα δερματική απόχρωση απορροφά τα συγκεκριμένα μήκη κύματος μειώνοντας ταυτόχρονα αυτή την παραγωγή βιταμίνης D²². Επιπλέον, η δερματική σύνθεση της βιταμίνης D μειώνεται με την ηλικία. Εικάζεται ότι αυτό συμβαίνει εξαιτίας της μείωσης απελευθέρωσης της 7-δεϋδροχοληστερόλης από τις κυτταρικές μεμβράνες σε μια ατροφική επιδερμίδα²³. Να σημειωθεί ότι η επιδερμική σύνθεση της βιταμίνης D αυτο-περιορίζεται, υπό την έννοια ότι κατά την παρατεταμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, η προβιταμίνη D που δημιουργείται μετατρέπεται σε ανενεργά φωτοπροϊόντα και εξαλείφει, ως εκ τούτου, τον κίνδυνο της τοξικότητας από βιταμίνη D. Η κατάσταση εμφανίζεται σπάνια από την υπερβολική κατανάλωση βιταμίνης, εν μέρει, επειδή η από του στόματος χορηγούμενη βιταμίνη D αποβάλλεται σε ένα ποσοστό μέσω των κοπράνων²⁴.

Έως τα τέλη της δεκαετίας του 1970, θεωρούνταν ότι η 1,25(OH)₂D₃ έχει βιολογικές λειτουργίες μόνο σε σχέση με το μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφορικών. Παρ' όλα αυτά, ο 1,25(OH)₂P₃ υποδοχέας (υποδοχέας βιταμίνης D, VDR) αναγνωρίστηκε στους πυρήνες του λεπτού εντέρου, στους οστεοβλάστες και στα νεφρικά κύτταρα. Η 1,25(OH)₂D₃ έδειξε ότι αυξάνει με γοργούς ρυθμούς την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, κινητοποιεί τους προ-οστεοκλάστες ώστε να ωριμάσουν και να κινητοποιήσουν με τη σειρά τους το ασβέστιο από τις αποθήκες του σκελετού, αυξάνοντας, κατά συνέπεια, την αποτελεσματικότητα της απορρόφησης φωσφορικών στη νήστιδα και στο λαγόνιο οστό²⁴. Επιπλέον, η βιταμίνη D, ρυθμίζει το ασβέστιο και τον φώσφορο στα οστά και, ειδικότερα, αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, μειώνει την απελευθέρωση του ασβεστίου από τα οστά, διεγείροντας έτσι την επαναπορρόφηση του ασβεστίου στον νεφρικό σωλήνα. Τέλος, η

παρουσία των υποδοχέων βιταμίνης D σε πολλούς ιστούς που δεν εμπλέκονται στην υγεία των μυών υποδεικνύει ότι η βιταμίνη D μπορεί να έχει ανοσοτροποποιητικές ή άλλες δράσεις, καθώς διαδραματίζει σημαίνοντα ρόλο και σε φυσιολογικές διαδικασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση του κυττάρου.

1.2 ΟΙ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Βιταμίνη D — Καλσιφερόλη (calciferol)

Παρά το γεγονός ότι αναφέρεται ως βιταμίνη, πρόκειται ουσιαστικά για μια προ-ορμόνη, η οποία συντίθεται μέσα από μια οδό που περιλαμβάνει το δέρμα, το ήπαρ και τους νεφρούς, μέσω της οποίας παράγονται τελικά τα διυδροξυλιωμένα προϊόντα που ασκούν την ορμονική της δράση. Οι κυριότερες μορφές της βιταμίνης D είναι η βιταμίνη D₂ και η βιταμίνη D₃, εκ των οποίων η βιταμίνη D₃ έχει και τη μεγαλύτερη κλινική σημασία.

Βιταμίνη D₂ — Εργοκαλσιφερόλη (ergocalciferol)

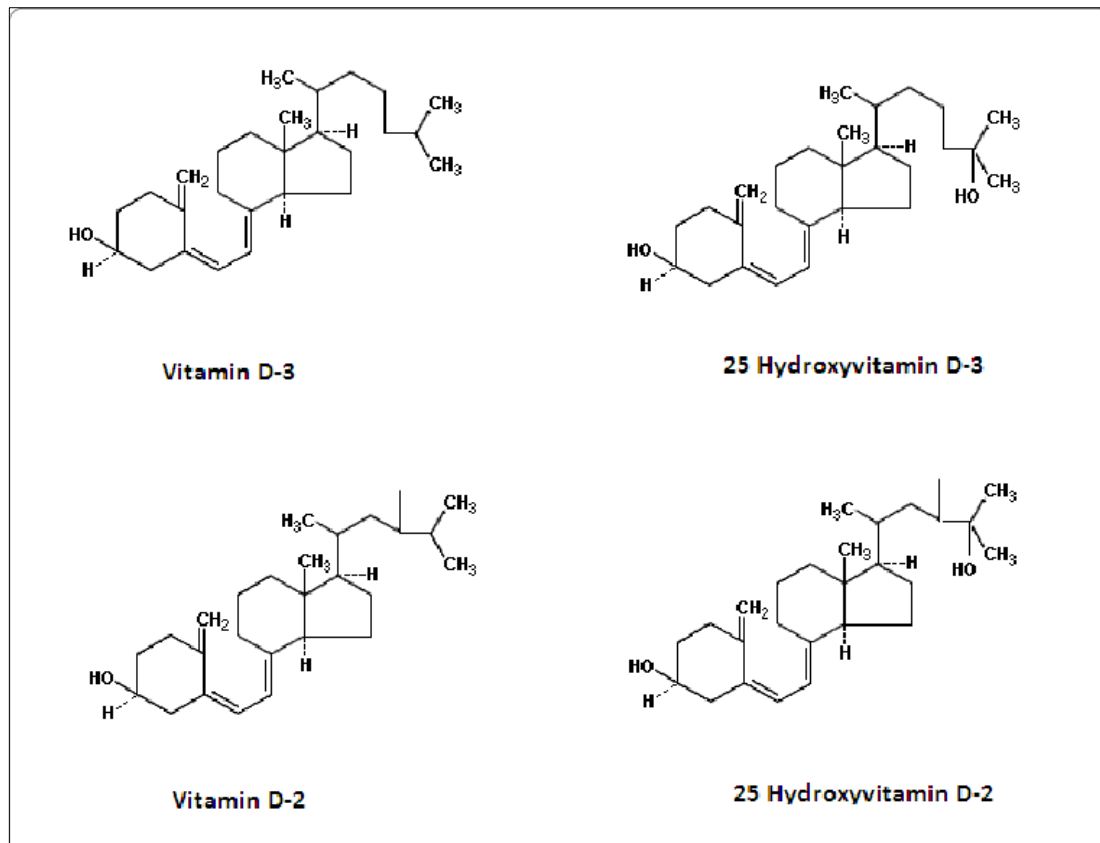
Η βιταμίνη D₂ προέρχεται από την εργοστερόλη, που απαντάται σε μύκητες και ιδιαίτερα σε αυτούς του γένους *Claviceps* από τους οποίους και απομονώθηκε. Παρά τη δομική της διαφορά από τη βιταμίνη D₃, και οι δύο μορφές εμφανίζουν παραπλήσιες φυσικοχημικές ιδιότητες και έχουν το ίδιο φάσμα απορρόφησης UV-Vis με μέγιστη απορρόφηση στα 265 nm²⁵.

Βιταμίνη D₃ — Χοληκαλσιφερόλη (cholecalciferol)

Η βιταμίνη D₃ παράγεται κυρίως στο δέρμα υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας B. Η βιταμίνη D₃ είναι αρκετά πιο αποτελεσματική στο να αυξάνει στα επίπεδα αίματος την 25(OH)D σε σχέση με την D₂. Στον ανθρώπινο οργανισμό συντίθεται μόνο η βιταμίνη D₃, ενώ μέσω της διατροφής μπορούν να προσληφθούν και οι δύο μορφές, με τη βιταμίνη D₂ να είναι μόνο φυτικής προέλευσης (π.χ. μανιτάρια) και τη βιταμίνη D₃ να είναι ζωικής προέλευσης²⁵.

25(OH)D (25-υδροξυβιταμίνη D ή καλσιδιόλη ή καλσιφεδιόλη) [25-hydroxyvitamin D].

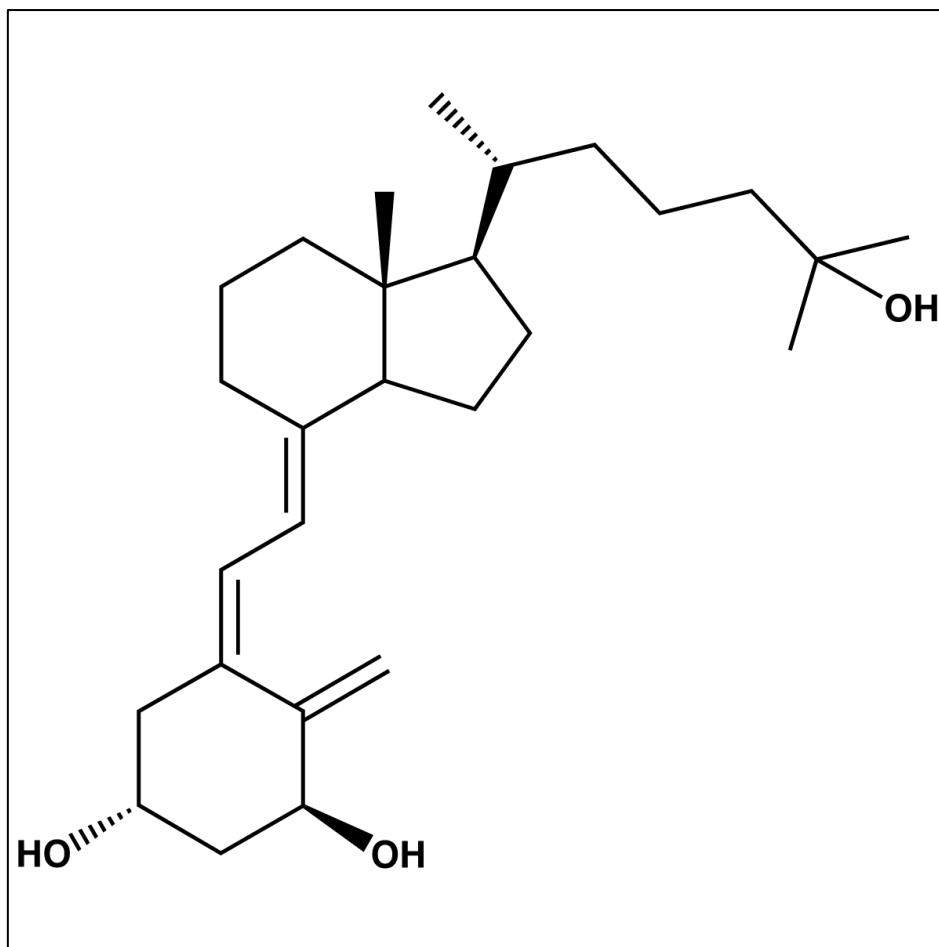
Αναφέρεται και ως καλσιδιόλη ή καλσιφεδιόλη [calcidiol, calcifediol] Ο όρος δεν περιλαμβάνει διάκριση μεταξύ των D₂ και D₃. Όταν χρειάζεται να γίνει διάκριση τότε αναφέρεται ως 25(OH)D₂ και 25(OH)D₃.



ΕΙΚΟΝΑ 2: ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ 25OHD3 ΚΑΙ 25OHD2 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΜΟΡΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D3 ΚΑΙ D2 ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ

Καλσιτριόλη [Calcitriol] — 1,25-διυδροξυβιταμίνη D [1,25-dihydroxyvitamin D]

Η ερκαλσιτριόλη [Ercalcitriol] αναφέρεται μόνο στην 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₂ [1,25-dihydroxyvitamin D₂]. Ωστόσο, ο όρος “καλσιτριόλη” [“calcitriol”] αναφέρεται και στις δύο. Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D είναι η βιολογικά δραστική ορμόνη της βιταμίνης D, η οποία παράγεται από 2 υδροξυλιώσεις των βιολογικά αδρανών βιταμινών D₂ και D₃²⁶.



ΕΙΚΟΝΑ 3: ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ 1,25 ΔΙΥΔΡΟΞΥΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

24,25(OH)₂D (24,25-διυδροξυβιταμίνη D, 24,25-dihydroxyvitamin D)

Η 24,25(OH)₂D αποτελεί ένα ανενεργό προϊόν καταβολισμού της 25-υδροξυβιταμίνης D, ώστε να ρυθμίζεται η παραγωγή της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το μόριο έχει κάποια βιολογικά σημαντική δράση. Υπάρχουν ενδείξεις, ωστόσο, ενός πιθανού υποδοχέα της 24,25(OH)₂D σε μακρά οστά ποντικών²⁷.

1.3 ΟΙ ΠΗΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Τα επίπεδα 25(OH)D του ορού ρυθμίζονται αφενός από την πρόσληψη της βιταμίνης D μέσω των τροφών και των διατροφικών συμπληρωμάτων καθώς και από τη φωτοσύνθεση στο δέρμα μέσω της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. Η απορρόφηση της βιταμίνης D από την τροφή απαιτεί τη γαλακτωματοποίηση του λίπους στο έντερο. Έτσι, ασθενείς με μειωμένη απελευθέρωση χολικών οξέων ή παγκρεατική ανεπάρκεια έχουν και μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης D. Επιπλέον, παράγοντες που συμβάλλουν στην απώλεια βάρους που μειώνουν την απορρόφηση λίπους επηρεάζουν αρνητικά και την απορρόφηση της βιταμίνης D²⁸.

Η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής αναπληρώνει την έλλειψη βιταμίνης D. Ωστόσο, τα πολύ υψηλά επίπεδα 25(OH)D μπορεί να οδηγήσουν σε υπερασβεστιαμία, ενώ ενέχουν τον

κίνδυνο ασβεστοποίησης αγγείων και μαλακών ιστών, προκαλώντας παράλληλα νεφρολιθίαση. Επίσης ενδέχεται να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα. Η τοξικότητα της βιταμίνης D είναι σπάνια σε δόσεις συμπληρωμάτων που δεν υπερβαίνουν τα 10.000 IU ημερησίως. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι για κάθε 100 IU βιταμίνης D₃ που λαμβάνεται μέσω της τροφής, οι συγκεντρώσεις 25(OH)D αυξάνονται κατά 1-2 nmol/L. Σύμφωνα με μια αμερικανική μελέτη, τα per os συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης των 2.000 IU καθημερινά για 6 μήνες αύξησαν τα επίπεδα της 25(OH)D από 28,4±7,9 έως 42,7±8,3 ng/mL⁹.

α) Διατροφικές πηγές

Η προσλαμβανόμενη από τις τροφές βιταμίνη D έχει την ίδια δράση με τη βιταμίνη D που συντίθεται στο δέρμα από την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας²⁹. Οι κυριότερες τροφές που περιέχουν βιταμίνη D είναι ο σολομός, το σκουμπρί, οι σαρδέλες, ο τόνος, ο κρόκος αυγού, το βόειο συκώτι, τα ιχθυέλαια και τα μανιτάρια. Επιπλέον, ο χυμός πορτοκαλιού, ορισμένα δημητριακά και οι μαργαρίνες είναι τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη D³⁰. Υποστηρίζεται ότι οι ενεργοί μεταβολίτες που προκύπτουν από την εργοκαλσιφερόλη και τη χοληκαλσιφερόλη έχουν ισότιμη δράση στον οργανισμό³¹.

Αναφορικά με τα βρεφικά γάλατα, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνει τον εμπλουτισμό τους με βιταμίνη D, ώστε να παρέχουν 400 IU/ημέρα σε κάθε λίτρο γάλακτος³². Λαμβάνοντας υπόψη όμως το γεγονός ότι το μητρικό γάλα είναι πτωχό σε βιταμίνη D, το αποκλειστικά θηλάζον βρέφος πρέπει να χρησιμοποιήσει τα αποθέματα που έχουν παραχθεί κατά την ενδομήτρια ζωή³³. Η κατανάλωση λιπαρών ιχθύων τουλάχιστον 3-4 φορές/εβδομάδα, βοηθάει να καλυφθεί η απαίτηση για επαρκή πρόσληψη. Ορισμένα τρόφιμα όπως το γάλα (100 IU/250mL), ο χυμός πορτοκαλιού (100 IU/250mL), και μερικά δημητριακά και είδη άρτου είναι επίσης εμπλουτισμένα με βιταμίνη D.

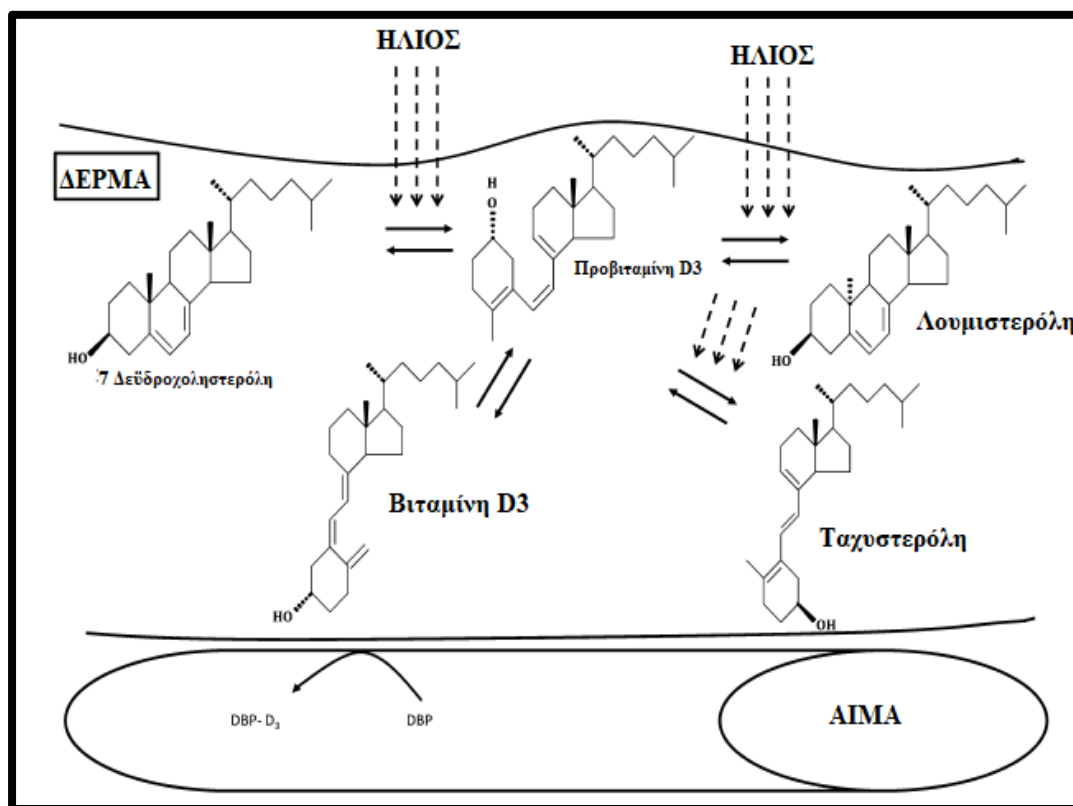
β) Επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας

Η ηλιακή ακτινοβολία συμβάλλει αποτελεσματικά στη σύνθεση βιταμίνης D. Η 7-DHC αρχίζει να απορροφά την UVB ακτινοβολία στα 260 nm, με ανώτατο όριο τα 315 nm, ενώ το μέγιστο της σύνθεσης παρατηρείται στα 295 - 300 nm¹². Το μικρό αυτό φάσμα της ηλιακής ακτινοβολίας έχει ως αποτέλεσμα να διαφοροποιείται η παραγωγή της βιταμίνης D ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή, την εποχή του έτους και την ύπαρξη νέφωσης ή ηλιοφάνειας. Επίσης η επιφάνεια, αλλά και ο τύπος του δέρματος που εκτίθενται, είναι καθοριστικοί παράγοντες για την ποσότητα της βιταμίνης D που παράγεται. Η μετατροπή της 7-DHC σε προβιταμίνη D₃ είναι 6 - 10 φορές πιο αποτελεσματική στα ανοιχτόχρωμα δέρματα, καθώς η μελανίνη ανταγωνίζεται την 7-DHC στην απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας. Ο οργανισμός προστατεύεται από την υπέρμετρη παραγωγή βιταμίνης D, που θα μπορούσε να προκύψει από έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία για μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς μόνο ένα 10-15% της 7-DHC μετατρέπεται σε προβιταμίνη D₃. Το υπόλοιπο ποσοστό καταλήγει σε αδρανή παράγωγα, όπως η ταχυστερόλη και η λουμιστερόλη³⁴. Καθοριστικός παράγοντας θεωρείται και η αρχική συγκέντρωση της βιταμίνης στον οργανισμό πριν την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Άτομα με χαμηλή αρχική συγκέντρωση βιταμίνης D παράγουν γρηγορότερα βιταμίνη D μετά από UV έκθεση. Τέλος σημαντική επίδραση ασκούν και οι συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης, καθώς όσο πιο υψηλή είναι η συγκέντρωσή της, τόσο ταχύτερα αυξάνεται η 25(OH)D³⁵. Κατά τη διάρκεια της άνοιξης, του καλοκαιριού, και του φθινοπώρου, αρκετή βιταμίνη D₃ παράγεται στο δέρμα για να αποθηκευτεί στο λίπος του σώματος, η οποία μπορεί να κινητοποιηθεί κατά τους χειμερινούς μήνες, όταν η παραγωγή βιταμίνης D₃ από το δέρμα ελαχιστοποιείται³⁶.

1.4 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

1.4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ – ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Η σύνθεση της ενδογενώς παραγόμενης βιταμίνης D ξεκινά στο δέρμα. Η επιδερμίδα εμπεριέχει 7-δεϋδροχοληστερόλη (7-DHC). Όταν η UVB ακτινοβολία περνά μέσα από τις στιβάδες του δέρματος, η 7-δεϋδροχοληστερόλη απορροφά φωτόνια UVB, τα οποία προκαλούν τη μετατροπή της σε προβιταμίνη D₃. Αυτή η διαδικασία φωτο-ισομερισμού ακολουθείται από τη θερμο-εξαρτώμενη διαδικασία ισομερισμού της προβιταμίνης D₃, οδηγώντας στο σχηματισμό του μορίου της βιταμίνης D₃, δηλ. της χολικαλσιφερόλης. Η παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο οδηγεί σε φωτο-ισομερισμό της προβιταμίνης D₃ σε λουμιστερόλη και ταχυστερόλη, οι οποίες είναι βιολογικά αδρανείς. Ως εκ τούτου, η σύνθεση βιταμίνης D₃ περιορίζεται στο 10-15% της αρχικής περιεκτικότητας σε 7-DHC³⁷.



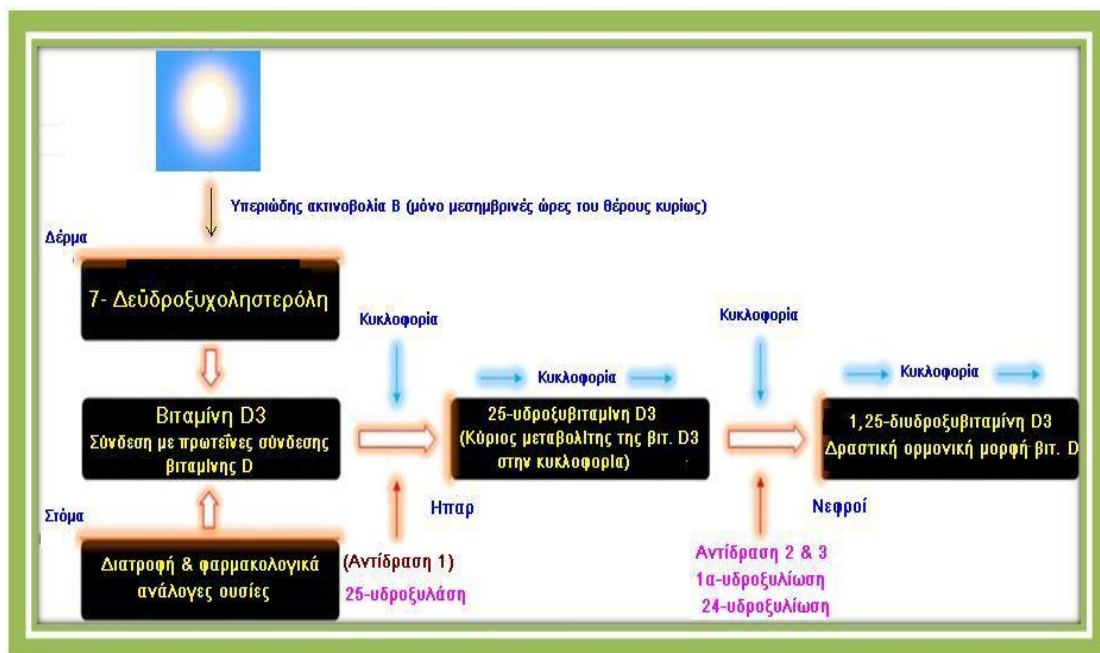
ΕΙΚΟΝΑ 4: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D₃ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Αφού σχηματιστεί, η βιταμίνη D₃ συνδέεται εκλεκτικά με την συνδετική πρωτεΐνη της βιταμίνης D₃ [VDBP], η οποία επιτρέπει τη μεταφορά της στη γενική κυκλοφορία³⁷. Η σύνθεση βιταμίνης D στο δέρμα περιορίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η χρώση, η ηλικία, η φορά των ηλιακών ακτινών, η ποιότητα του αέρα και το ποσοστό της επιφάνειας του δέρματος που διατίθεται για έκθεση. Τα μακρυμάνικα ρούχα και παραμονή στη σκιά μειώνει την σύνθεση της βιταμίνης D₃. Εκτός από τη δερματική σύνθεση, η βιταμίνη D μπορεί να ληφθεί από τη διατροφή με τη μορφή βιταμίνης D₃ (χολικαλσιφερόλη) ή σπανιότερα ως βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη). Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, μια

πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι μια εφάπαξ δόση βιταμίνης D₃ αυξάνει την 25(OH)D περισσότερο από μια παρόμοια δόση βιταμίνης D₂³⁸.

Πριν εισέλθει στην κυκλοφορία, η βιταμίνη D απορροφάται και μεταφέρεται σε χυλομικρά. Μόλις περάσει στην κυκλοφορία, δεσμεύεται με τη VDBP και μεταφέρεται στο ήπαρ όπου υφίσταται υδροξυλίωση του μορίου άνθρακα στη θέση 25 από ένα από τα τέσσερα ένζυμα του ηπατικού κυτοχρώματος P-450. Τρία από αυτά, τα CYP2R1, CYP2J2 και CYP3A4 εντοπίζονται στα μικροσωμάτια, με το CYP2R1 να είναι το πιο σημαντικό από άποψη φυσιολογίας, καθώς αποτελεί τη μοναδική 25-υδροξυλάση που προκαλεί ραχίτιδα όταν είναι μη λειτουργική. Το τέταρτο ένζυμο, το CYP27A1, είναι μιτοχονδριακό³⁹. Αυτός ο μεταβολίτης, η 25(OH)D (καλσιδιόλη), είναι η κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D και ο τελευταίος μεταβολίτης πριν από τη μετατροπή της στη δραστική της μορφή. Τα επίπεδα ορού της 25(OH)D αντικατοπτρίζουν τα συνολικά αποθέματα της βιταμίνης στο σώμα⁴⁰.

Για τις ενδοκρινικές λειτουργίες της βιταμίνης D, το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού είναι ο τόπος δράσης του ενζύμου CYP27B1 (1α-υδροξυλάση). Αυτό το ένζυμο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της 25(OH)D στον ενεργό μεταβολίτη 1,25(OH)₂D (καλσιτριόλη)³⁹. Μετά τη νεφρική του σύνθεση, αυτός ο ενεργός μεταβολίτης εισέρχεται στην αιματική κυκλοφορία, επιτρέποντάς του να δρα σε απομακρυσμένα όργανα και κύτταρα ως ορμόνη. Οι δύο κύριες λειτουργίες της κυκλοφορούσας 1,25(OH)₂D είναι η αύξηση της αποτελεσματικότητας της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου και φωσφόρου και η μετατροπή των προ-οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες. Άλλοι γνωστοί ρόλοι περιλαμβάνουν τη μείωση της παραγωγής ρενίνης στο νεφρό και τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος⁴¹. Πέραν του νεφρού, μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D μπορεί να συμβεί σε πολυάριθμα όργανα ή ιστούς όπως οι μύες, το παχύ έντερο, ο προστάτης, το ανοσοποιητικό σύστημα ή το πάγκρεας, καθώς σε όλα εκφράζεται το CYP27B1. Αυτές οι «έκτοπες» θέσεις μετατροπής της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες για τον ενεργό μεταβολίτη της βιταμίνης D με παρακρινή/αυτοκρινή τρόπο.



ΕΙΚΟΝΑ 5: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΣΩΜΑ

1.4.2 ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η σύνθεση βιταμίνης D₃ ρυθμίζεται από την ανταγωνιστική σύνθεση μελανίνης, επειδή η μελανίνη ανταγωνίζεται την 7-δεϋδροχοληστερόλη στην απορρόφηση φωτονίων UVB, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της μετατροπής σε προβιταμίνη D₃. Ένας άλλος καθοριστικός παράγοντας που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της σύνθεσης βιταμίνης D από το δέρμα είναι ο φωτο-ισομερισμός της προβιταμίνης D₃ σε δύο βιολογικά αδρανή προϊόντα, τη λουμιστερόλη ή την ταχυστερόλη, περιορίζοντας έτσι τον θερμο-εξαρτώμενο ισομερισμό σε βιταμίνη D₃³⁷.

Τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, διεγείρουν τη παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH) προκαλώντας αύξηση της δραστηριότητας της 1α-υδροξυλάσης, μέσω της αυξημένης έκφρασης του CYP27B1 στους νεφρούς. Αντιστρόφως, η 1,25(OH)₂D αποτελεί αρνητικό σήμα ανάδρασης τόσο για την απελευθέρωση PTH στην κυκλοφορία όσο και για την έκφραση του CYP27B1. Η ρύθμιση της έκφρασης του CYP27B1 μέσω των PTH και 1,25(OH)₂D φαίνεται να περιορίζεται στο νεφρό. Η 1,25(OH)₂D επίσης διεγείρει την αυτο-αδρανοποίησή της με αύξηση της έκφρασης του CYP24A1. Αυτό το ένζυμο εμπλέκεται στην υδροξυλίωση της 1,25(OH)₂D και της 25(OH)D στον άνθρακα 24 και, σε μικρότερο βαθμό, στον άνθρακα 23. Αυτός ο μηχανισμός παράγει μεταβολίτες που είναι πιο πολικοί και λιγότερο βιολογικά ενεργοί (24,25(OH)₂D) και οι οποίοι στη συνέχεια καταβολίζονται και απεκκρίνονται στη χολή⁴¹.

1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

1.5.1 ΣΚΕΛΕΤΟΣ

Η 1,25(OH)₂D ενισχύει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου μέσω του πυρηνικού υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), η ενεργοποίηση του οποίου διεγείρει την έκφραση του επιθηλιακού διαύλου ασβεστίου (TRPV6) και της πρωτεΐνης calbindin D που δεσμεύει το ασβέστιο⁴¹. Η 1,25(OH)₂D ενισχύει παράλληλα την εντερική απορρόφηση φωσφορικών. Μελέτη του Fleet και των συνεργατών του⁴² έδειξε μειωμένη εντερική απορρόφηση φωσφορικών σε ζώα με ανεπάρκεια βιταμίνης D με βελτίωση της απορρόφησης μετά την χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι επί του παρόντος σαφείς, φαίνεται να εμπλέκεται ένας μεταφορέας φωσφορικού νατρίου (NaPi-IIb). Η δραστηριότητα της βιταμίνης D μπορεί επίσης να ρυθμίζει την επαναρρόφηση των φωσφορικών στους νεφρούς καθώς η 1,25(OH)₂D φαίνεται να διεγείρει τη σύνθεση του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF 23), μιας πρωτεΐνης που προάγει την νεφρική απέκκριση φωσφορικών. Πράγματι, ο FGF 23 μειώνει την έκφραση των νεφρικών συν-μεταφορέων νατρίου-φωσφορικού NaPi-IIa και NaPi-IIc στο εγγύς σωληνάριο⁴³.

Επιπλέον, η 1,25(OH)₂D διεγείρει έμμεσα την οστεοκλαστογένεση προωθώντας την ωρίμανση των προ-οστεοκλαστών σε πολυπύρηνους οστεοκλάστες. Μόλις ωριμάσουν, οι οστεοκλάστες έχουν ισχυρή δραστηριότητα απορρόφησης των οστών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφορικών στη γενική κυκλοφορία. Με την αύξηση της απορρόφησης ασβεστίου, η δραστηριότητα των οστεοκλαστών μπορεί επίσης να προάγει τη νεο-μεταλλοποίηση των οστών⁴⁴.

1.5.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΥΩΝ

Η σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των μυϊκών διαταραχών είναι εμφανής σε περιπτώσεις οστεομαλακίας και ραχίτιδας. Οι υποδοχείς VDR υπάρχουν τόσο στον πυρήνα όσο και στη κυτταρική μεμβράνη των σκελετικών μυϊκών κυττάρων θηλαστικών⁴⁵. Οι VDR της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να υπάρχουν στα μυϊκά κύτταρα όπως υποδηλώνει το γεγονός ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μπορεί να προάγει την ταχεία πρόσληψη του ασβεστίου (1-15 λεπτά) σε τοπικό επίπεδο. Αρκετές ενδείξεις μυϊκής ατροφίας και διαταραχών της συσταλτικότητας παρατηρούνται στην υποβιταμίνωση D. Η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ρυθμίζει την ανταλλαγή ασβεστίου των μυϊκών κυττάρων και τα επίπεδα ενδοκυττάρου ασβεστίου. Η ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου είναι ένα ουσιαστικό στοιχείο για τη συστολή και τη χαλάρωση των μυών. Η διέγερση από την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου και απελευθέρωση ενδοκυττάρου ασβεστίου αποθηκευμένου στα μυϊκά κύτταρα. Αυτή η εισροή ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα έχει αναγνωριστεί ότι διαμεσολαβείται από τα σεο-εξαρτώμενους διαλύτες ασβεστίου. Επιπλέον, η βιταμίνη D πιστεύεται ότι ασκεί τις ευεργετικές της επιδράσεις στη φυσιολογία των μυών εξισορροπώντας τον υπερπαραθυρεοειδισμό. Πράγματι, η περίσσεια PTH έχει συσχετιστεί με διάφορες μυϊκές, ιστικές και λειτουργικές ανωμαλίες⁴⁶.

1.5.3 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η επάρκεια βιταμίνης D στον οργανισμό είναι ευεργετική για την καλή καρδιαγγειακή υγεία. Η βιταμίνη D μπορεί να είναι ευεργετική για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Επιπλέον, δεδομένου ότι τα επίπεδα PTH συνδέονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση⁴⁷, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μπορεί έμμεσα να ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση μειώνοντας τα επίπεδα PTH. Η βιταμίνη D παρεμβαίνει επίσης στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση. Η ερευνητική ομάδα του Li έδειξαν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και τα ανάλογα της μπορούν να μειώσουν τη σύνθεση ρενίνης.⁴⁸ Η ρενίνη είναι μια πρωτεάση υπεύθυνη για τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I, η οποία με τη σειρά της είναι πρόδρομος της αγγειοτενσίνης II που προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση. Επιπρόσθετα, ο καρδιακός ιστός αποτελεί σημαντικό στόχο σε κυτταρικό επίπεδο για την $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Στα κύτταρα μυοκαρδίου του αρουραίου, ο Zhao και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ μπορεί να ρυθμίζει γρήγορα (μέσα σε 15 λεπτά) τη συστολή των σαρκομεριδίων.⁴⁹ Αυτό το φαινόμενο είναι πιθανό να μεσολαβείται μέσω υποδοχέων VDR συνδεδεμένων στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του μυοκαρδίου.

1.5.4 ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Πειραματικά στοιχεία υποστηρίζουν τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης πολλών ειδών καρκίνου μέσω της δράσης της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ με την καταστολή του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των καρκινικών κυττάρων. Το σύμπλοκο κυκλίνης-εξαρτώμενης από την κυκλίνη κινάσης (CDK) δρα για να διασφαλίσει τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών στόχων που εμπλέκονται στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου. Τα σύμπλοκα κυκλίνης/CDK ρυθμίζονται από πολυάριθμες πρωτεΐνες, όπως οι αναστολείς CDK (CKIs). Όταν συνδέονται με τη CDK, οι CKI εμποδίζουν το σχηματισμό συμπλεγμάτων CDK/κυκλίνης. Στον κανονικό κυτταρικό κύκλο, η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ προκαλεί αναστολή ανάπτυξης ρυθμίζοντας τη μεταγραφή των κυκλίνων και των CKIs, ενισχύοντας την έκφραση τριών CKIs, των p21, p27 και p53⁵⁰. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός είναι ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ μπορεί να ασκήσει τις αντι-πολλαπλασιαστικές της ιδιότητες μέσω της επίδρασής της στην οδό Wnt-b-κατενίνης. Υπό

κανονικές συνθήκες, η οδός Wnt-b-κατενίνης-TCF4 προκαλεί έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου (C-MYC, PPARd, κ.λπ.)⁵¹ Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η δραστηριότητα της βιταμίνης D ρυθμίζει τους προ- και αντι-αποπτωτικούς παράγοντες που υποστηρίζουν την αποπτωτική διαδικασία. Η 1,25(OH)₂D μειώνει την έκφραση των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών BCL2 και BCL-XL και διεγείρει την έκφραση των BAX, BAK και BAD που είναι γνωστές ως προ-αποπτωτικές πρωτεΐνες. Η 1,25(OH)₂D μπορεί επίσης να επιταχύνει τη μείωση των τελομερών αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της τελομεράσης⁵¹. Τα τελομερή είναι δομές που καλύπτουν τα άκρα των χρωμοσωμάτων για να διατηρήσουν τη χρωμοσωμική ακεραιότητα. Σε φυσιολογικά σωματικά κύτταρα, τα οποία δεν εκφράζουν το ένζυμο τελομεράση (με εξαίρεση τα βλαστοκύτταρα), τα τελομερή μειώνονται σε μήκος με κάθε κυτταρική διαίρεση. Ένα βραχύ τελομερές αποτελεί συνήθως το σήμα για την γήρανση και το θάνατο των κυττάρων. Η τελομεράση διατηρεί το μήκος των τελομερών και είναι απαραίτητη για την αθανασία των κυττάρων⁵². Τέλος, η 1,25(OH)₂D μπορεί να δρα ως ένας ισχυρός αντι-αγγειογόνος/αντι-μεταστατικός παράγοντας⁵³.

1.5.5 ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ

Η βιταμίνη D είναι σημαντική για την ενίσχυση της φυσικής ανοσίας. Μελέτες αναφέρουν ότι η 1,25(OH)₂D ενισχύει τις αντιμικροβιακές ιδιότητες των μονοκυττάρων και των μακροφάγων⁵⁴. Η 1,25(OH)₂D ενισχύει τόσο τη χημειοταξία όσο και τις φαγοκυτταρικές δυνατότητες των μακροφάγων. Επιπλέον, ενεργοποιεί επίσης το γονίδιο CAMP, όσο και την έκφραση της β2 ντεφενσίνης, τα οποία είναι αντιβακτηριακά πεπτίδια ικανά να καταστρέψουν τη μικροβιακή κυτταρική μεμβράνη⁵⁵. Έχει ενδιαφέρον η παρατήρηση ότι η ενεργοποίηση των μακροφάγων TLR1/2 προκαλεί έκφραση υποδοχέων VDR και της 1-α υδροξυλάσης, ενισχύοντας τις αντιμικροβιακές δράσεις της 1,25(OH)₂D⁵⁶.

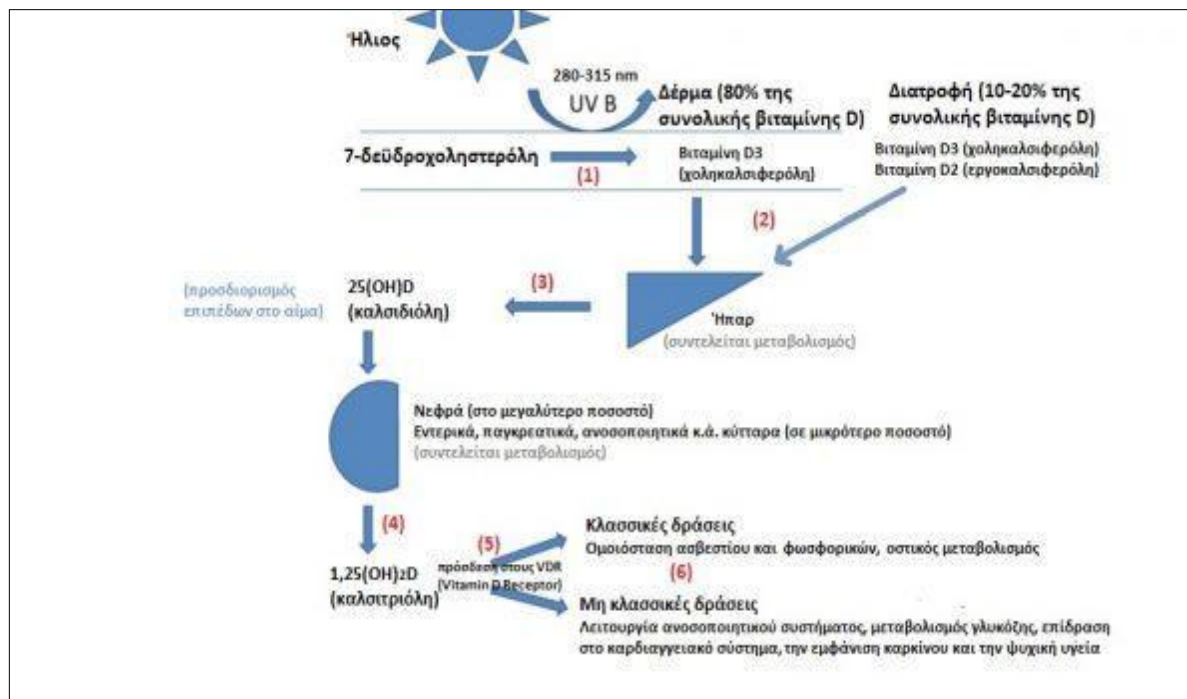
1.5.6 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η σχέση μεταξύ των αποθεμάτων βιταμίνης D και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 που διαπιστώθηκε σε μελέτες παρατήρησης μπορεί να υποστηριχθεί πειραματικά.⁵⁷ Για παράδειγμα, η ερευνητική ομάδα του Maestro ανέφεραν ότι η 1,25(OH)₂D μπορεί να προκαλέσει μεταγραφή του γονιδίου του ανθρώπινου υποδοχέα ινσουλίνης σε ανθρώπινα πρόδρομα μονοκύτταρα U-937⁵⁸. Οι δράσεις της 1,25(OH)₂D₃ που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν την λειτουργία των παγκρεατικών βήτα κυττάρων, την ευαισθησία των περιφερικών κυττάρων-στόχων στην ινσουλίνη και, έμμεσα, τη συστηματική φλεγμονή. Αυτή η δραστηριότητα οδηγεί σε καλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία μειώνει έμμεσα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς και την ανεξέλεγκτη γλυκαιμία, ο οποίος είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις⁵⁹.

1.5.7 ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Οι υποδοχείς της βιταμίνης D και το ένζυμο 1α-υδροξυλάση έχουν εντοπιστεί σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και της παρεγκεφαλίδας, υποδηλώνοντας τη μετατροπή της καλσιφεδιόλης σε ενεργή μορφή βιταμίνης D, δηλαδή, σε καλσιτριόλη στον εγκέφαλο για τοπική κυτταρική δράση⁶⁰. Αρκετές μελέτες εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιταμίνη D ή ηλιακή ακτινοβολία (φωτοθεραπεία), της γονιδιακής θεραπείας ή

της χορήγησης συμπληρωμάτων με βιταμίνη D για τη θεραπεία της κατάθλιψης, της σχιζοφρένειας και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών, καταδεικνύοντας τη σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D και των επιδράσεών της στη διάθεση και τις νοητικές λειτουργίες ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων γυναικών, των ηλικιωμένων, καθώς και πληθυσμών-στόχων με επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια βιταμίνης D⁶⁰.



ΕΙΚΟΝΑ 6: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

1.6 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

1.6.1 ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Η έρευνα που έχει διεξαχθεί ιδίως τις τελευταίες δύο δεκαετίες επέκτεινε την κατανόηση των δράσεων της βιταμίνης D, από τη ρύθμιση της απορρόφησης ασβεστίου και φωσφορικών και τον μεταβολισμό των οστών σε πολλές πλειοτροπικές δράσεις σε όργανα και ιστούς στο σώμα. Οι περισσότερες μελέτες συσχετίζουν τις υψηλές συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D [25 (OH)D] στον ορό με βελτιωμένη προστασία από αρκετές χρόνιες, μεταδοτικές και μη μεταδοτικές ασθένειες. Κατά συνέπεια, πολυάριθμοι επιστημονικοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει συστάσεις για την καθημερινή πρόσληψη βιταμίνης D, μέσω της διατροφής ή διαιτητικών συμπληρωμάτων, σχετικά με τις βέλτιστες συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό. Οι οστεοκεντρικές οδηγίες συστήνουν ως βέλτιστη συγκέντρωση 25(OH)D στον ορό τα 20 ng/mL (ή 50 nmol/L) και ημερήσιες δόσεις βιταμίνης D μεταξύ 400-800 IU ανάλογα με την ηλικία. Οι οδηγίες που επικεντρώνονται στις πλειοτροπικές επιδράσεις της βιταμίνης D συνιστούν ως βέλτιστη συγκέντρωση 25(OH)D τα 30 ng/mL (ή 75 nmol/L) και δόσεις βιταμίνης D μεταξύ 400-2.000 IU/ημέρα, ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος, την

κατάσταση της νόσου και την εθνικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D άνω των ενδεικνυόμενων ποσοτήτων, όπως η υπερασβεστιαμία και η υπερασβεστιουρία, είναι σπάνιες και συνήθως προκύπτουν από τη λήψη εξαιρετικά υψηλών δόσεων βιταμίνης D για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ INSTITUTE OF MEDICINE ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΑΝΑ ΠΑΘΟΥΣΜΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ⁶¹

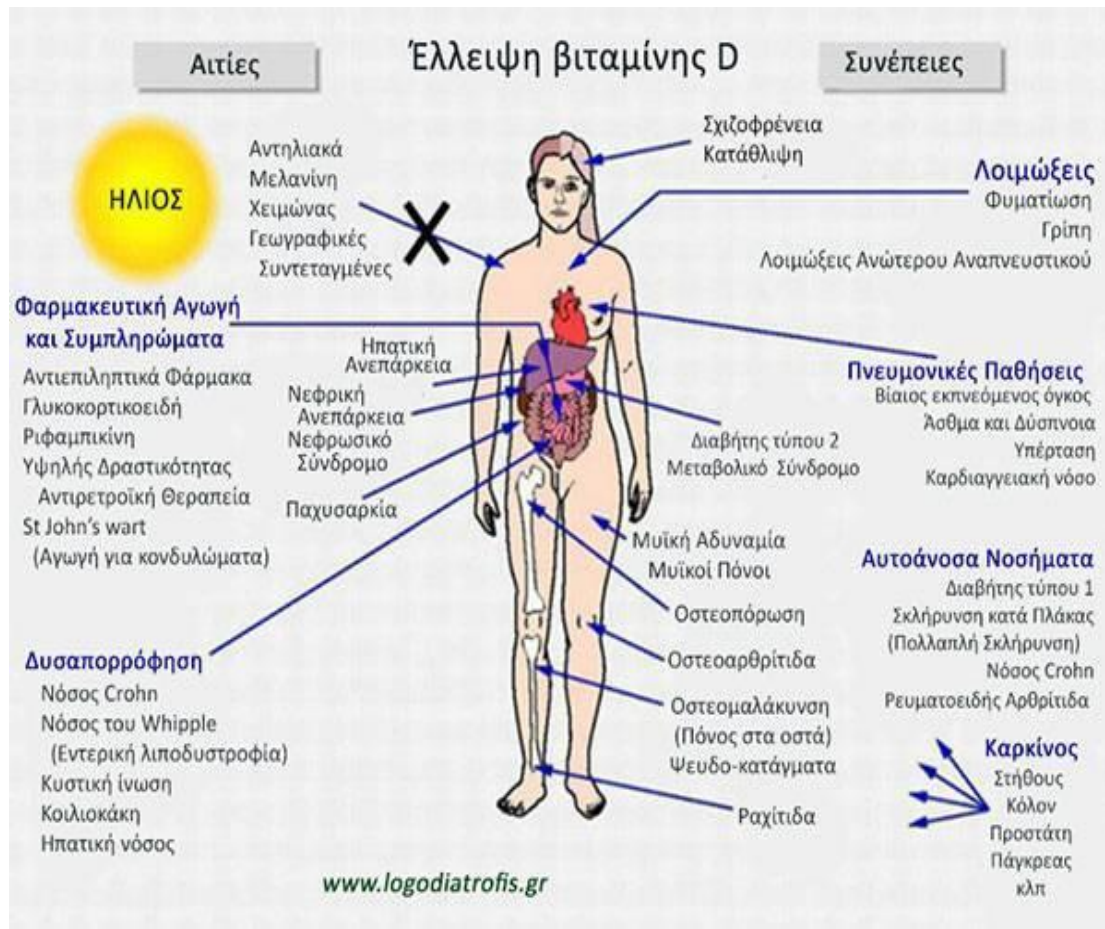
Ηλικιακές Ομάδες	Συστάσεις Institute Of Medicine				Συστάσεις για ασθενείς με κίνδυνο υποβιταμίνωσης D	
	Ελάχιστη πρόσληψη IU (μg)	Υπολογιζόμενες μέσες ανάγκες IU (μg)	Συνιστάμενη διατροφική πρόσληψη IU (μg)	Ανώτερο όριο πρόσληψης IU (μg)	Ημερήσια πρόσληψη IU/d	Ανώτερο όριο πρόσληψης IU
Νεογνά						
0-6 μηνών	400(10)	-	-	1000(25)	400-1000	2000
6-12 μηνών	400(10)	-	-	1500(38)	400-1000	2000
Παιδιά						
1-3 χρ.	-	400(10)	600(15)	2500(63)	600-1000	4000
4-8 χρ.	-	400(10)	600(15)	3000(75)	600-1000	4000
Άρρεν						
9-13 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	600-1000	4000
14-18 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	600-1000	4000
19-30 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
31-50 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
51-70 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
>70 χρ.	-	400(10)	800(20)	4000(100)	1500-2000	10000
Θήλυ						
9-13 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	600-1000	4000
14-18 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	600-1000	4000
19-30 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
31-50 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
51-70 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
>70 χρ.	-	400(10)	800(20)	4000(100)	1500-2000	10000
Κύηση						
14-18 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	600-1000	4000
19-30 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
31-50 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
Θηλασμός						
14-18 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	600-1000	4000
19-30 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000
31-50 χρ.	-	400(10)	600(15)	4000(100)	1500-2000	10000

1.6.2 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Παρόλο που δεν υπάρχει συναίνεση για τα βέλτιστα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D, όπως αυτή μετράται στον ορό, ως ανεπάρκεια βιταμίνης D ορίζεται από τους περισσότερους ειδικούς τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D μικρότερα από 20 ng ανά χιλιοστόλιτρο (50 nmol

ανά λίτρο)⁶². Τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) μέχρι τα πρώτα να φτάσουν τα 30 με 40 ng ανά χιλιοστόλιτρο (75 έως 100 nmol ανά λίτρο), οπότε τα επίπεδα της PTH αρχίζουν να μειώνονται. Ως εκ τούτου, επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D από 21 έως 29 ng ανά χιλιοστόλιτρο (52 έως 72 nmol ανά λίτρο) μπορούν να θεωρηθούν ως σχετική ανεπάρκεια της βιταμίνης D και τα επίπεδα 30 ng ανά χιλιοστόλιτρο και άνω μπορούν να θεωρηθούν ως επάρκεια βιταμίνης D⁶³. Η τοξικότητα από βιταμίνη D παρατηρείται όταν τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό είναι μεγαλύτερα από 150 ng ανά χιλιοστόλιτρο (374 nmol ανά λίτρο).

Πρόσφατες μελέτες έχουν υπολογίσει, ότι ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από ελαττωμένη ή ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης D ανέρχεται σε 1 δισεκατομμύριο παγκοσμίως³⁶. Παράγοντες που σχετίζονται με την ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελούν η ηλικία, η παχυσαρκία, το μορφωτικό επίπεδο, η φυλή, διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, η έλλειψη άσκησης και η ανεπαρκής χρήση σκευασμάτων υποκατάστασης⁶⁴. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, το 40 έως 100% των ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη που εξακολουθούν να ζουν στην κοινότητα και όχι σε γηροκομεία έχουν έλλειψη βιταμίνης D⁶⁵. Σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν φάρμακα για οστεοπόρωση έχουν επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D κάτω από 30 ng ανά χιλιοστόλιτρο (75 nmol ανά λίτρο)⁹. Οι άνθρωποι που ζουν κοντά στον ισημερινό και εκτίθενται στον ήλιο χωρίς ηλιακή προστασία έχουν υψηλά επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D πάνω από 30 ng ανά χιλιοστόλιτρο⁶⁶. Ωστόσο, ακόμη και στις πιο ηλιόλουστες περιοχές, η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή όταν το μεγαλύτερο ποσοστό επιφάνειας του δέρματος δεν εκτίθεται στον ήλιο.



ΕΙΚΟΝΑ 7: ΣΥΝΟΨΗ ΚΥΡΙΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΑΥΤΗΣ

Διάφορες διασταυρούμενες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα επαρκή επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονται με μείωση του κινδύνου εκδήλωσης πολλών τύπου καρκίνου, καρδιαγγειακών νόσων, αυτοάνοσων παθήσεων, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, νευρολογικών διαταραχών, σοβαρών βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων, καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης ραχίτιδας και οστεομαλακίας. Επίπεδα συγκεντρώσεων 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό της τάξης των 30-60 ng/mL αντιστοιχούν σε πρόσληψη βιταμίνης D₃ από το στόμα 1000-4000 IU/ημερησίως. Αυτή η πρόσληψη φαίνεται να είναι απαραίτητη για τους ενήλικες, για να αποφευχθούν οι διαταραχές της υγείας που σχετίζονται με την υποβιταμίνωση D.

Τα άτομα με σοβαρή υποβιταμίνωση D εμφανίζουν ραχίτιδα (κυρίως βρέφη και παιδιά) ή οστεομαλακία (κυρίως ενήλικες). Ενώ η υποβιταμίνωση D συνήθως προκύπτει από υποσιτισμό ή έλλειψη έκθεσης στον ήλιο, υπάρχουν και κληρονομικές διαταραχές που διαταράσσουν τον μεταβολισμό της βιταμίνης D⁶⁷.

Η οστεομαλακία είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μεταλλοποίηση του οστεοειδούς (εναπόθεση αλάτων ασβεστίου προς σχηματισμό οστού), με αποτέλεσμα την σύνθεση ανώριμων ή μη φυσιολογικών οστών. Αυτό το οστεοειδές είναι μηχανικά ασθενέστερο από εκείνο του φυσιολογικού οστού και μπορεί να υποστεί ευκολότερα κατάγματα υπό φόρτιση. Η οστεομαλακία χαρακτηρίζεται επιπλέον από μυϊκή ατροφία, πόνο στα οστά και εύκολη κόπωση⁶⁸.

Η ραχίτιδα έχει την ίδια αιτιολογία με την οστεομαλακία, αλλά ο όρος αποδίδεται στη νόσο που επηρεάζει βρέφη και παιδιά. Εάν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, αυτή η ασθένεια μπορεί να έχει σοβαρές και μη αναστρέψιμες επιπτώσεις στην ανάπτυξη και τη μορφολογία του

σκελετού, καθώς και αναπνευστικά προβλήματα. Η εξαρτώμενη από βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου 1 (VDDR-1) είναι μια κληρονομική πάθηση, που μεταδίδεται ως αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή, η οποία προκαλείται από μετάλλαξη του γονιδίου 1α-υδροξυλάσης⁶⁷. Ως εκ τούτου, οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης, ενώ χαρακτηριστικές βιοχημικές διαταραχές είναι η υπασβεστιαμία, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός με φυσιολογικά επίπεδα ορού για την 25(OH)D₃ και χαμηλά για την 1,25(OH)₂D₃. Η θεραπεία συνεπώς περιλαμβάνει την εξωγενή χορήγηση 1,25(OH)₂D για την κάλυψη των αναγκών.

Η εξαρτώμενη από βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου 2 (VDDR-2), η οποία μερικές φορές αποκαλείται «ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα», είναι επίσης μια γενετική αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αντίσταση των κυττάρων στόχων στη δράση της 1,25(OH)₂D. Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα VDR⁶⁹. Η VDDR-2 διακρίνεται εύκολα από τη VDDR-1 από τα αυξημένα επίπεδα ορού της 1,25(OH)₂D στη VDDR-2. Η θεραπεία περιλαμβάνει υψηλές δόσεις 1,25(OH)₂D και/ή ασβεστίου.

Σε μικρότερους βαθμούς υποβιταμίνωσης, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπενίας που μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση οφείλεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ σύνθεσης και απορρόφησης των οστών, οπότε η απώλεια οστικής πυκνότητας οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο οστικού κατάγματος. Η πάθηση είναι ιδιαίτερα συχνή σε ηλικιωμένους, στους οποίους η απορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D μειώνεται με τη γήρανση.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

2.1 ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια περίοδο ταχέων αλλαγών στον οργανισμό της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου, στη φυσιολογία, το μεταβολισμό και την ορμονική ομοιοστασία. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου στον κύκλο ζωής μιας γυναίκας, η τελευταία είναι υπεύθυνη όχι μόνο για τη δική της ευημερία και υγεία, αλλά και για την ανάπτυξη του εμβρύου της. Μέχρι πρόσφατα, ο αντίκτυπος των επιπέδων της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν είχε εκτιμηθεί πλήρως. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη σημασία της βιταμίνης D στην υγεία ήρθαν για να επισημαίνουν ότι η βιταμίνη D παίζει ποικίλους ρόλους, τόσο στο μεταβολισμό του ασβεστίου και των οστών, όσο και στη γενική κατάσταση της υγείας μητέρας και εμβρύου.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οι απαιτήσεις σε βιταμίνη D αυξάνονται, με σκοπό να ικανοποιηθούν οι μητρικές και εμβρυϊκές ανάγκες, όσον αφορά τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου και τη σκελετική ομοιοσταση. Η αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου φαίνεται να αποτελεί την κύρια οδό, μέσω της οποίας το αναπτυσσόμενο έμβρυο προσλαμβάνει την απαραίτητη ποσότητα ασβεστίου, καθώς η απορρόφηση ασβεστίου αυξάνεται κατά 60% κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης⁷⁰. Αυτό το φαινόμενο έχει συσχετιστεί, σε ορισμένες μελέτες, με τον παρατηρούμενο διπλασιασμό στις συγκεντρώσεις της 1,25(OH)₂D₃ κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, εξαιτίας της αύξησης της σύνθεσης από τη μητέρα της νεφρικής 1α-υδροξυλάσης⁷¹, όπως περιγράφεται πιο αναλυτικά παρακάτω. Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστήριζαν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις 1,25(OH)₂D₃ δεν είναι η μοναδική αιτία για την αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και άλλα βιοπεπτίδια, όπως το πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrp), η προλακτίνη (PRL), η οιστραδιόλη (E2) και το πλακουντιακό γαλακτογόνο HPL επίσης αυξάνονται κατά την εγκυμοσύνη.⁷² Αυτά τα δεδομένα ενισχύονται από τις παρατηρήσεις σε κυοφορούντα ποντίκια, με έλλειψη βιταμίνης D ή με απουσία του VDR, όπου καταγράφονται υψηλά ποσοστά εντερικής απορρόφησης ασβεστίου⁷³. Αντιφατικά ευρήματα έχουν, επίσης, προκύψει από μελέτες σχετικά με μεταβολές των συγκεντρώσεων της PTH κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁷⁴. Στις περισσότερες μελέτες, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτές είναι αποτέλεσμα ενός μηχανισμού που ενεργοποιείται από την εγκυμοσύνη, καθώς τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορούν να οδηγήσουν σε μία αντισταθμιστική αύξηση των συγκεντρώσεων της PTH. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο ρόλος των μεταβολιτών της βιταμίνης D στην ομοιοστασία του ασβεστίου κατά την εγκυμοσύνη δεν είναι αυτός ενός απλού ρυθμιστή, αλλά μάλλον αποτελούν μέρος ενός περίπλοκου ενδοκρινικού δικτύου, που ρυθμίζει την ανάπτυξη των οστών⁷⁵.

2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Υπάρχουν εντυπωσιακές διαφορές στο μεταβολισμό της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε σύγκριση με μη εγκύους, ένα σημείο που είναι γνωστό τουλάχιστον τις τελευταίες τρεις δεκαετίες αλλά το οποίο είχε λάβει ελάχιστη προσοχή μέχρι πρόσφατα⁷⁶. Η μετατροπή της βιταμίνης D σε 25(OH)D παραμένει αμετάβλητη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁷⁷, ωστόσο, σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D. Σε καμία άλλη περίοδο της

ζωής η 25(OH)D δεν συνδέεται τόσο στενά με την 1,25(OH)₂D. Μέχρι τις 12 εβδομάδες κύησης, τα επίπεδα 1,25(OH)₂D είναι υπερδιπλάσια από αυτά μιας μη εγκύου γυναίκας και συνεχίζουν να αυξάνονται δύο έως τρεις φορές από τα αρχικά επίπεδα σε πάνω από 700 pmol/l, επιτυγχάνοντας επίπεδα που θα ήταν τοξικά, λόγω υπερασβεστιαϊμίας, για τη μη έγκυο, αλλά τα οποία είναι απαραίτητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁷⁸.

Η αρχική θεωρία υποστήριζε ότι αυτή η αύξηση στα επίπεδα κυκλοφορούσας 1,25(OH)₂D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οφειλόταν σε αύξηση της VDBP στον ορό, όπου ενώ τα συνολικά επίπεδα στην κυκλοφορία θα αυξάνονταν, το κλάσμα της μη δεσμευμένης ή «ελεύθερης» 1,25(OH)₂D θα παρέμενε το ίδιο⁷⁹. Αυτή η υπόθεση, στη συνέχεια, αμφισβητήθηκε από τους Bikle και την ομάδα του., οι οποίοι απέδειξαν ότι τα επίπεδα ελεύθερης 1,25(OH)₂D αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά τη σημαντική αύξηση των επιπέδων VDBP⁸⁰. Επιπλέον, δεδομένα πρόσφατης μελέτης⁸¹ καταδεικνύουν ότι απαιτούνται επίπεδα 25(OH)D στην κυκλοφορία περίπου 40 ng/ml για τη βελτιστοποίηση της παραγωγής 1,25(OH)₂D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέσω νεφρικής και/ή πλακουντιακής παραγωγής της ορμόνης⁸². Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι γυναίκες με μη λειτουργική νεφρική 1-α-υδροξυλάση και φυσιολογική λειτουργία του πλακούντα αποτυγχάνουν να αυξήσουν στην κυκλοφορία τα επίπεδα της 1,25(OH)₂D₃ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ρόλο σε αυτή την αύξηση της 1,25(OH)₂D φαίνεται να παίζει και η καλσιτονίνη, η οποία επίσης αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: η καλσιτονίνη διεγείρει τη νεφρική έκφραση του γονιδίου της 1-α-υδροξυλάσης ανεξάρτητα από τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα.⁸³, ενώ παράλληλα δρα προστατευτικά εναντίον της υπερασβεστιαϊμίας.⁸⁴ Η προλακτίνη έχει επίσης θεωρηθεί ως διεγέρτης της 1-α-υδροξυλάσης. Ωστόσο, η αυξημένη συγκέντρωση 1,25(OH)₂D που διατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν διατηρείται και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας⁸⁵. Αυτός ο συσχετισμός μεταξύ της συνολικής κυκλοφορούσας 25(OH)D και της 1,25(OH)₂D, ωστόσο, βρίσκεται και στα νεογνά, αντανακλώντας τη σύνδεση με τη μητέρα και την εμβρυϊκή κατάσταση⁷⁸.

2.3 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Προκειμένου να διακρίνουμε τον ρόλο που παίζει η βιταμίνη D στην κατάσταση της υγείας της εγκύου και του εμβρύου, πρέπει να έχουμε έναν κοινό ορισμό για την επάρκεια της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη. Γίνεται μεγάλη συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με το τι σημαίνει ανεπάρκεια και τι επάρκεια βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη. Ανάλογα με τον βιοδείκτη που θα επιλεγεί να εξεταστεί και το σύστημα στο οποίο μελετώνται οι επιδράσεις της βιταμίνης D, θα μπορούσαν να δοθούν διαφορετικοί ορισμοί για κάθε κατηγορία. Οι περισσότεροι, ωστόσο, θα συμφωνούσαν στη δήλωση ότι επίπεδα βιταμίνης D κάτω από 50 nmol/l (ή 20 ng/ml) αντιπροσωπεύουν ανεπάρκεια. Όσον αφορά την εγκυμοσύνη, ωστόσο, με βάση πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε έγκυες γυναίκες, είναι σαφές ότι η βελτιστοποίηση των επιπέδων 1,25(OH)₂D δεν συμβαίνει έως ότου τα συνολικά επίπεδα κυκλοφορίας 25(OH)D φτάσουν τα 100 nmol/l⁸². Αλλάζει ο ορισμός της επάρκειας βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για να συμπεριλάβει και τη σχέση μεταξύ 25(OH)D και 1,25(OH)₂D.

Όσον αφορά τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε γυναίκες για κάλυψη των αναγκών τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D, σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, κυμαίνεται από 400 – 600 μέχρι 1500 – 2000 IU/ημέρα ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη συγκέντρωση. Μελέτες έχουν δείξει ότι συμπληρώματα βιταμίνης D 1000 IU/ημέρα σε έγκυες γυναίκες οδηγούν σε αύξηση 12,5-15,0 nmol/l στις συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας 25(OH)D τόσο στο μητρικό αίμα, όσο και στο αίμα του ομφάλιου λώρου σε σύγκριση με εγκύους που δεν

λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D⁸⁶. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που περιλάμβανε τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες⁸².

Από στατιστικής πλευράς, η επίπτωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D κατά την εγκυμοσύνη κυμαίνεται από 20 - 84%, σε όλο τον κόσμο, ανάλογα με γεωγραφικές και εθνικές παραμέτρους. Μελέτες αναφέρουν επίπτωση της τάξης του 54,1% σε αφρικανικής καταγωγής και 42,1% σε λευκές έγκυες γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες⁸⁷, 42% στη Βόρεια Ινδία⁸⁸ και 42% στη Νότια Ευρώπη¹⁴. Οι κύριοι λόγοι για την επιδείνωση αυτού του προβλήματος δημόσιας υγείας περιλαμβάνουν τις αυξημένες ανάγκες για βιταμίνη D κατά την εγκυμοσύνη, την αποφυγή του ήλιου, τη χρήση αντηλιακού και την πιο σκούρα χρώση του δέρματος. Σε ορισμένες χώρες, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελεί ζωτικό πρόβλημα υγείας τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί, που οδηγεί στην ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης από οργανισμούς υγείας, όπως η πραγματοποίηση ελέγχων σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο και ο εμπλουτισμός των γαλακτοκομικών προϊόντων με βιταμίνη D. Αντίθετα, σε πολλές χώρες της Νότιας Ευρώπης, όπως η Ελλάδα, το πρόβλημα παραμένει σε μεγάλο βαθμό μη αναγνωρισμένο και επομένως, δεν αντιμετωπίζεται. Το παράδοξο της ανεπάρκειας μιας ορμόνης που “παρασκευάζεται” από τον ήλιο σε ηλιόλουστες περιοχές της Ευρώπης είναι ζωτικής σημασίας, καθώς έχει συνδεθεί με έναν αριθμό εμβρυϊκών, νεογνικών και μητρικών επιπλοκών. Στο επίπεδο αυτό ο σχεδιασμός μιας πολιτικής πρόληψης από τους αρμόδιους υγειονομικούς φορείς θα ήταν ένα πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση του φαινομένου.

2.4 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων στον ανθρώπινο οργανισμό και η παγκόσμια επιδημία που τη χαρακτηρίζει, ιδιαίτερα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, είχε ως αποτέλεσμα η επιστημονική κοινότητα να εστιαστεί σε αυτόν τον πολύπλοκο ρόλο της βιταμίνης D στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Πράγματι, οι υποδοχείς VDR εντοπίζονται σε ολόκληρη την αναπαραγωγική οδό, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του πλακούντα. Ερευνητικά δεδομένα συσχετίζουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης D με καταστάσεις όπως ο διαβήτης της κύησης, η υπέρταση, η προεκλαμψία και με αυξημένο το ρίσκο καισαρικής τομής.⁸⁹

Για την πληρέστερη κατανόηση του ρόλου της βιταμίνης D, πρέπει να γίνει διάκριση ανάμεσα στα συνολικά επίπεδα βιταμίνης D και των επιπέδων βιοδιαθεσιμότητας στις θέσεις στόχους. Αυτό επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τα επίπεδα της συνδετικής πρωτεΐνης της βιταμίνης D (VDBP), η οποία είναι η κύρια πρωτεΐνη φορέας της βιταμίνης D που δεσμεύει το 85-90% της συνολικής κυκλοφορούσας 25(OH)D.⁹⁰ Δεδομένου ότι ένα επιπλέον 10-15% δεσμεύεται στη λευκωματίνη, λιγότερο από 1% κυκλοφορεί στην ελεύθερη μορφή της.

Επιπλέον, η δραστηριότητα της VDBP επηρεάζεται από γενετικούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών εθνοτικών ομάδων.⁹¹ Τέτοιες παραλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα μια ποικίλη συγγένεια για τη βιταμίνη D.⁹² Παρόλο που η εγκυμοσύνη είναι γνωστό ότι επηρεάζει έναν αριθμό πρωτεϊνών φορέων, συμπεριλαμβανομένης της VDBP, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της δεν φαίνεται να αλλάζουν ουσιαστικά κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου.⁹³ Οι μεταβολές στη συγγένεια της VDBP αποτελούν πρόκληση όταν σκεφτόμαστε την ανεπάρκεια της βιταμίνης D από φυσιολογική και διαγνωστική σκοπιά, καθώς τα περισσότερα τεστ μετρούν τα συνολικά επίπεδα βιταμίνης D χωρίς να διακρίνουν τι ποσοστό συνδέεται με τις πρωτεΐνες φορείς. Είναι πιθανό ότι η μέτρηση της βιοδιαθέσιμης 25(OH)D, της ορμόνης που δεν δεσμεύεται στην VDBP, μπορεί να προσφέρει μια καλύτερη εκτίμηση των διαθέσιμων επιπέδων της βιταμίνης D.⁹⁴

Υπάρχουν αρκετές ερμηνείες για τον αντίκτυπο της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού εν γένει και, ειδικότερα, στην υγεία της αναπαραγωγής. Μερικές από αυτές σχετίζονται με το μεταβολισμό του ασβεστίου και με την αλληλεπίδρασή του με άλλες οδούς. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε ανεπάρκεια ασβεστίου λόγω μειωμένης εντερικής απορρόφησης και μεταφοράς που οδηγεί εν συνεχεία σε υπερπαραθυρεοειδισμό και οστεομαλακία. Αυτά τα θέματα που σχετίζονται με τη διαταραχή στην ομοιόσταση του ασβεστίου και τη δυσλειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων έχουν συνδεθεί με προβλήματα αναπαραγωγικής υγείας, όπως ανωμαλίες στην ωρίμανση και την ανάπτυξη των ωαρίων⁹⁵, καθώς και στην κινητικότητα και γονιμότητα του σπέρματος⁹⁶. Αυτός ο μηχανισμός επηρεάζει περαιτέρω την εγκυμοσύνη μέσω του ρόλου του ασβεστίου στην έκκριση ινσουλίνης που μπορεί να οδηγήσει σε διαβήτη κύησης και στα επίπεδα ρενίνης πλάσματος, που σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση υπέρταση της κύησης⁹⁷. Τέλος, πολύ σημαντική είναι και η επίδραση του ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα και η έλλειψή του έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό.

Πέραν όμως από το ρόλο της βιταμίνης D στην αναπαραγωγή μέσω της ρύθμισης των επιπέδων του ασβεστίου, το μόριο της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης και έκκρισης του πλακουντιακού γαλακτογόνου (HPL) και της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), στη μεταφορά του Ca στον πλακούντα, καθώς και στη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου. Επίσης, ενδέχεται να συμβάλλει στη δημιουργία και διατήρηση της έμβryo-πλακουντιακής μονάδας, λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της.⁹⁸ Τέλος, υπάρχουν στοιχεία ότι η βιταμίνη D διεγείρει την ωθητική στεροειδογένεση. Έχει αποδειχθεί ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ επάγει την παραγωγή της προγεστερόνης, της οιστραδιόλης και της οιστρονής in vitro.⁹⁹

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μια μελέτη παρατήρησης όπου έγινε προσπάθεια να προσδιοριστούν πιθανοί συσχετισμοί των επιπέδων της βιταμίνης D με τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στη μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και το ωοθυλακικό υγρό 84 ασθενών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση.¹⁰⁰ Οι ερευνητές ανακάλυψαν συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό, ενώ τα επίπεδα βιταμίνης D του ωοθυλακικού υγρού συσχετίστηκαν με την ικανότητα ή μη επίτευξης εγκυμοσύνης. Μάλιστα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι για κάθε nmol/l αύξησης στα επίπεδα της βιταμίνης D του ωοθυλακικού υγρού, παρατηρούνταν σχετική αύξηση 2,4% στην πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης σε κάθε προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Συνολικά, τα επίπεδα βιταμίνης D ωοθυλακικού υγρού στην ομάδα επίτευξης εγκυμοσύνης ήταν 34,4 και 25,6 ng/ml, σαφώς χαμηλότερα, στη ομάδα που δεν επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη.

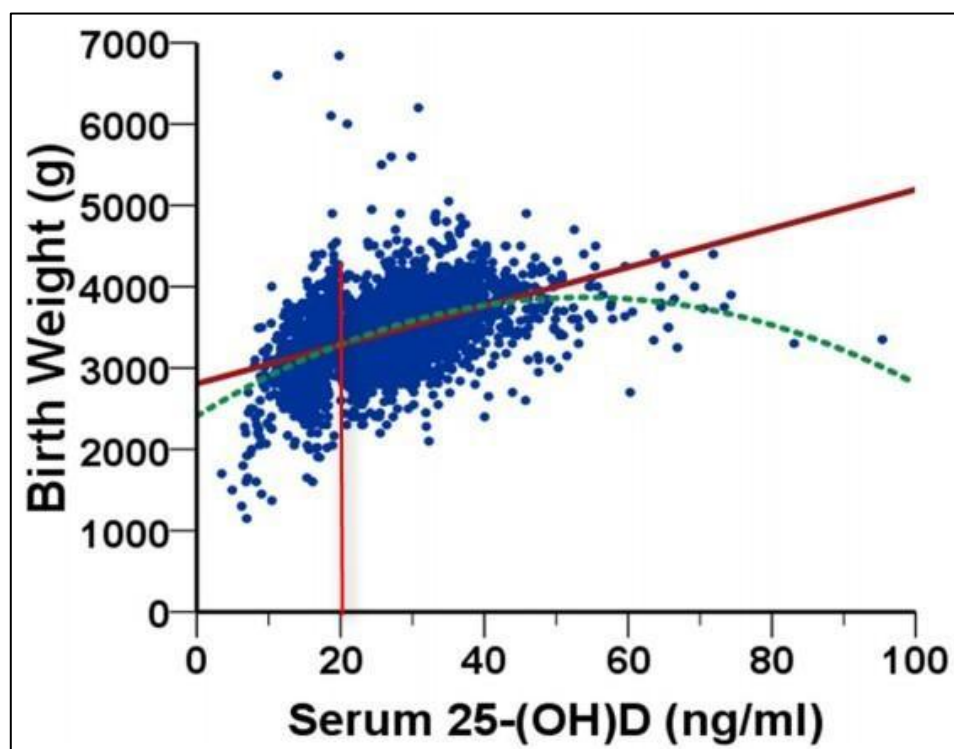
Άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει τα επίπεδα βιταμίνης D με την εμφάνιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και την ενδομητρίωση. Παρά το γεγονός ότι πολλά στοιχεία υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις μεταβολικές διαταραχές των γυναικών με PCOS, μία σαφής σχέση αιτίου - αιτιατού δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Ωστόσο, τα ερευνητικά δεδομένα έως σήμερα έχουν ανοίξει νέους δρόμους στην διερεύνηση των αιτιών και την αντιμετώπιση προβλημάτων υπογονιμότητας, ενώ παράλληλα γίνεται προσπάθεια να θεσπιστούν κριτήρια επάρκειας βιταμίνης D και αξιόπιστες μέθοδοι μέτρησης, πριν συστηθεί η υποκατάσταση με βιταμίνη D σε αναπαραγωγικές διαταραχές.⁹⁹

2.4.1 ΕΠΗΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ ΚΑΙ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ

Τα σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στη μητρική κυκλοφορία είναι ζωτικής σημασίας για την σωστή ανάπτυξη του εμβρύου. Διάφορες παθολογικές καταστάσεις

έχουν συσχετιστεί με την ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μεταξύ των οποίων κυριότερες είναι οι ακόλουθες:

Μειωμένο μέγεθος εμβρύου-υποθρεψία: Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει μια συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του βρέφους και των επιπέδων της βιταμίνης D. Σε μια μελέτη η επίπτωση χαμηλού βάρους γέννησης ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε νεογέννητα βρέφη από μητέρες που έλαβαν αναπλήρωση ασβεστίου και βιταμίνης D στις συνιστώμενες δόσεις. Επιπλέον, μια προοπτική ανάλυση των επιπτώσεων της διατροφής της μητέρας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, σε μελέτη που συμπεριέλαβε υγιείς έγκυες γυναίκες στις ΗΠΑ, ανέδειξε ότι η συνολική πρόσληψη βιταμίνης D ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης του βάρους γέννησης του νεογνού. Μετά από προσαρμογές δεδομένων για την πρόσληψη θερμίδων, θρεπτικών συστατικών (ασβέστιο, σίδηρο, φυλλικό οξύ, πρωτεΐνη, ψευδάργυρος) και άλλων πιθανών συγχυτικών παραγόντων, διαπιστώθηκε μια σημαντική άμεση συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και της πρόσληψης βιταμίνης D. Επιπλέον, οι έγκυες γυναίκες με πρόσληψη βιταμίνης D <200 IU/d είχαν βρέφη με βάρη γέννησης που ήταν 60 g χαμηλότερα από γυναίκες με πρόσληψη βιταμίνης D ίση ή πάνω από 200 IU/d.



ΕΙΚΟΝΑ 8: Η ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΒΡΥΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΒΡΕΦΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ. ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΟΝ ΚΙΝΕΖΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ, Η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΒΡΥΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΗΤΑΝ 6,5 ΦΟΡΕΣ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΕΑΝ Η ΜΗΤΕΡΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ.¹⁰¹

Πρόσφατες μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών υποδηλώνουν ότι τόσο η κατανάλωση γάλακτος όσο και η πρόσληψη βιταμίνης D είναι προγνωστικά του μεγέθους του βρέφους. Μια μελέτη έδειξε ότι, για κάθε φλιτζάνι γάλα που καταναλώνεται ημερησίως από τη μητέρα, υπάρχει σχετική αύξηση του βάρους βρέφους κατά 41 g και ότι κάθε μικρογραμμάριο ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης D συσχετίζεται με αυξημένο βάρος γέννησης 11 g¹⁰². Μια μελέτη σε >50.000 γυναίκες από τις Κάτω Χώρες έδειξε ότι εκείνες οι

γυναίκες που κατανάλωναν σημαντική ποσότητα γάλακτος (≥ 6 ποτήρια την ημέρα) είχαν πιθανότητες 1,59 για να αποκτήσουν βρέφος μεγάλο για την ηλικίας κύησης. Αντίστροφα, οι γυναίκες που δεν κατανάλωναν καθόλου γάλα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν βρέφος μικρό για την ηλικία της κύησης¹⁰³. Ωστόσο, πολλοί συγχυτικοί παράγοντες θα μπορούσαν να εμπλακούν στις επιδράσεις της κατανάλωσης γάλακτος στο μέγεθος του εμβρύου ανά ηλικία κύησης. Σε εξέλιξη βρίσκονται μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για την διευκρίνιση του μεγέθους του νεογνού κατά τη γέννηση και της βιταμίνης D.

Ανάπτυξη σκελετού: Η σημασία της βιταμίνης D για την ανάπτυξη του σκελετού του εμβρύου και του βρέφους έχει αναγνωριστεί εδώ και καιρό. Η πτωχή σκελετική μεταλλοποίηση στην μήτρα που προκαλείται από ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να εκδηλωθεί ως συγγενής ραχίτιδα, κρανιόφθιση ή οστεοπενία σε νεογέννητα βρέφη. Η συγγενής ραχίτιδα είναι σπάνια, συνήθως αφορά βρέφη που έχουν γεννηθεί από μητέρες με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D και οστεομαλακία¹⁰⁴. Η μειωμένη συγκέντρωση 25(OH)D σε μητέρες κατά τα όψιμα στάδια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με μειωμένη περιεκτικότητα οστού στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης στα παιδιά τους σε ηλικία 9 ετών¹⁰⁵. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στη μητέρα έχει επίσης συσχετιστεί με κρανιόφθιση ή μεγαλύτερες πηγές σε τελειόμηνα βρέφη, τα οποία σχετίζονται με κακή οστεοποίηση του κρανίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁶⁹ Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να υποστηριχθούν αυτά τα ευρήματα.





ΕΙΚΟΝΑ 9: ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΡΑΧΙΤΙΔΑΣ ΛΟΓΩ ΒΑΡΙΑΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Ανάπτυξη εγκεφάλου: Τα τρέχοντα στοιχεία από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η ανακάλυψη του υποδοχέα βιταμίνης D (VDR) σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου του νεογνικού κεντρικού νευρικού συστήματος πολλών ειδών έδωσε την πρώτη πραγματική ένδειξη ότι η σηματοδότηση της βιταμίνης D μπορεί να έχει ρόλο στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου.¹⁰⁶ Επιπλέον, η παρουσία της 1α-υδροξυλάσης στον ανθρώπινο εγκέφαλο δείχνει ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να συνθέσει τη δραστική μορφή της βιταμίνης D, την 1,25(OH)₂D από τον ανενεργό πρόδρομό της 25(OH)D, πράγμα που υποδηλώνει ότι η βιταμίνη D μπορεί έχουν επίσης παρακρινικές ιδιότητες στον ανθρώπινο εγκέφαλο.¹⁰⁷ Περαιτέρω έρευνα έδειξε επίσης ότι η βιταμίνη D παίζει ρόλο σε διάφορους μηχανισμούς ανάπτυξης και λειτουργίας του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένης της νευρωνικής διαφοροποίησης, της αξονικής σύνδεσης, της ανοσολογικής απόκρισης και του ελέγχου της μεταγραφής σε μεγάλο αριθμό γονιδίων.¹⁰⁸

Την τελευταία δεκαετία, η επιδημιολογική βιβλιογραφία σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις των προγεννητικών επιπέδων της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου αυξάνεται με γρήγορους ρυθμούς, προς το παρόν καμία μελέτη παρέμβασης δεν έχει αξιολογήσει την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη νευροανάπτυξη.

Άσθμα: Πολλοί βιολογικοί μηχανισμοί υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και του βρογχικού άσθματος.¹⁰⁹ Διάφορες οδοί σηματοδότησης στις οποίες εμπλέκεται η βιταμίνη D και πολυμορφισμοί των υποδοχέων μπορεί να έχουν επιπτώσεις στην συστολή των λείων μυών¹¹⁰, στη φλεγμονή των αεραγωγών, στη ρύθμιση των επιπέδων των προσταγλανδινών και στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, ενώ το σύνολο αυτών των

παραγόντων σχετίζονται με τον έλεγχο του άσθματος. Σε ζωικά μοντέλα, έχει διαπιστωθεί ότι η βιταμίνη D ρυθμίζει την ανάπτυξη των πνευμόνων στη μήτρα.¹¹¹

Κλινικές μελέτες δείχνουν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης και της εμφάνισης συριγμού σε παιδιά κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους.¹¹² Μια μελέτη του προγράμματος διαχείρισης παιδικού άσθματος έδειξε ότι περίπου το 35% των ασθενών είχαν επίπεδα βιταμίνης D <30 ng/mL και ότι αυτά τα παιδιά είχαν περισσότερο επιβαρυσμένη πνευμονική λειτουργία και διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για παροξύνσεις βρογχικού άσθματος από παιδιά με επίπεδα >30 ng/mL.¹¹³

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά οι κύριες επιπλοκές για το έμβρυο και το νεογνό, οι οποίες σχετίζονται με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΜΒΡΥΟΥ/ΝΕΟΓΝΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

Σκελετικές ανωμαλίες: Νεογνική ραχίτιδα, ελαττωμένη οστική περιεκτικότητα σε ανόργανα άλατα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κρανιόφθοση, οστεομαλακία
Εμβρυϊκή ανάπτυξη: Χαμηλό βάρος γέννησης, SGA, υποθρεψία, αιφνίδιος θάνατος
Νευρολογική ανάπτυξη: Διαταραχή στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, στη νευρωνική διαφοροποίηση και την αξονική σύνδεση, επιληπτικές κρίσεις
Ανάπτυξη πνευμόνων: Επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παιδικού άσθματος και αναπνευστικού συριγμού
Άλλες επιπλοκές: Αυξημένος κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, νεογνική υπασβεστιαμία, μειωμένη ανοσολογική άμυνα, πολλαπλή σκλήρυνση, σχιζοφρένεια

2.4.2 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΜΕΛΛΟΥΣΑ ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και δυσμενών αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που δεν περιορίζονται μόνο στην ανάπτυξη του εμβρύου. Για παράδειγμα, ο Bodnar και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν μια σχέση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και μητρικής προεκλαμψίας¹¹⁴ που υποστηρίχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Robinson.¹¹⁵ Άλλοι έχουν διαπιστώσει συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με το είδος του τοκετού (υψηλότερος κίνδυνος καισαρικής τομής σε εγκύους με ανεπάρκεια βιταμίνης D)¹¹⁶ και με την εμφάνιση ή μη διαβήτη της κύησης, υπέρτασης της κύησης ή βακτηριακής κολπίτιδας (βλ. Εικόνα 8). Πιο αναλυτικά:

Προεκλαμψία: Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει αποδεχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων αποκάλυψαν δύο έως πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής προεκλαμψίας σε γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D, υποδεικνύοντας τον ρόλο της ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη προεκλαμψίας.¹¹⁷ Σε άλλη μελέτη¹¹⁸ έχει διαπιστωθεί ότι οι μειωμένες συγκεντρώσεις 25(OH)D έχουν συνδεθεί με πρόωμης εκδήλωσης σοβαρή προεκλαμψία. Τέλος, ο Wei και οι συνεργάτες έδειξαν αντίστροφη σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της 25(OH)D κατά την εγκυμοσύνη και την προεκλαμψία.¹¹⁶

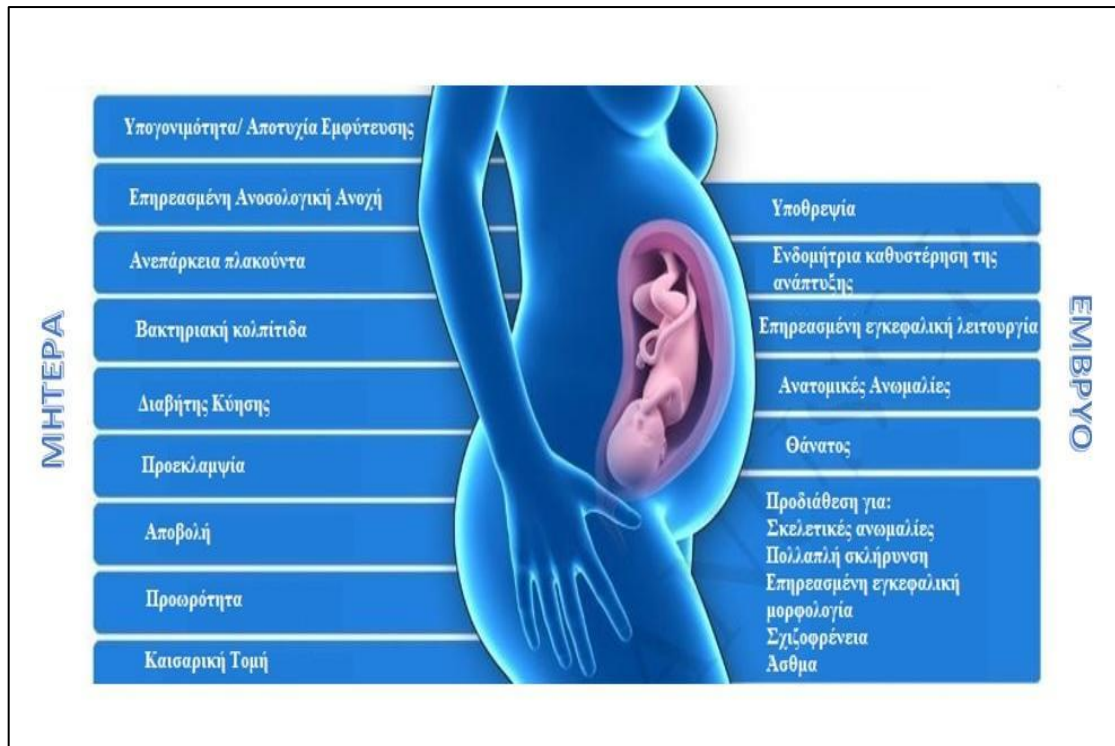
Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης: Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D και την ευαισθησία στην ινσουλίνη με επηρεασμένες τις προγευματικές και μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης κατά το μέσο της κύησης.¹¹⁹

Το αποτέλεσμα αυτό έχει εκτιμηθεί αμφίδρομα, καθώς οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΔΚ και, από την άλλη πλευρά, οι γυναίκες με ΣΔΚ ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν έλλειψη βιταμίνης D (< 12,5 ng/ml) σε σύγκριση με έγκυες μάρτυρες.¹²⁰ Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών – μαρτύρων διαπιστώθηκε ότι συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό κάτω από το ανώτερο τεταρτημόριο (73,5 nmol/l) συσχετίστηκαν με δύο φορές υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔΚ, αργότερα κατά την κύηση.¹²¹

Βακτηριακή κολπίτιδα: Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος βακτηριακής κολπίτιδας κατά τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Η βακτηριακή κολπίτιδα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης, η βακτηριακή κολπίτιδα κατά την κύηση συσχετίστηκε με συγκεντρώσεις 25(OH)D < 75 nmol/l.¹²² Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επαληθεύονται και από μια άλλη πρόσφατη μελέτη¹²³, η οποία συμπεριέλαβε έγκυες γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις 25(OH)D σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογικό τοκετό ($11,2 \pm 3,2$ έναντι $15,6 \pm 5,1$ ng/ml).

Καισαρική τομή: Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται με αυξημένο ρίσκο επείγουσας καισαρικής τομής. Μια πρόσφατη μελέτη υποστήριξε ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D κατά τον τοκετό σχετίζονται με τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου πραγματοποίησης καισαρικής τομής.¹²⁴

Υπογονιμότητα: Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η έλλειψη της βιταμίνης D οδηγεί σε μείωση κατά 75% της συνολικής γονιμότητας των θηλυκών αρουραίων σε σύγκριση με αυτούς που είναι επαρκείς σε βιταμίνη D. Αυτή η δράση στη γονιμότητα οφείλεται τόσο στη μειωμένη γονιμοποίηση (περίπου, 50%) όσο και στην αυξημένη πιθανότητα για επιπλοκές κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό οδηγεί σε ελαττωμένη νεογνική ανάπτυξη και μείωση στο μέγεθος του νεογνού, κατά 30%.¹²⁵ Τα θηλυκά ποντίκια με εξάλειψη του υποδοχέα της βιταμίνης D παρουσιάζουν υποπλασία της μήτρας και ελαττωμένη ωογένεση.¹²⁶



ΕΙΚΟΝΑ 10: ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΕΙΨΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα σημαντικά στις εγκύους για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει έναν σημαντικά υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D μεταξύ των προσφύγων. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει ασχοληθεί με τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε έγκυες πρόσφυγες και τις επιπτώσεις αυτής στη νεογνική υγεία. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης D των υγιών εγκύων γυναικών, Ελληνίδων και προσφύγων, που έζησαν στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στο νησί της Λέσβου καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους και των αντίστοιχων επιπέδων στον πλακούντα κατά τον τοκετό. Η μελέτη μας έχει ως απώτερο σκοπό να συμβάλει, μέσω της καταγραφής της επάρκειας ή μη σε βιταμίνη D της υγιούς εγκύου, σε ενδεχόμενη απόφαση για πρόσθετη χορήγηση βιταμίνης D στις εγκύους σε συνδυασμό με ένα διαιτολόγιο πλούσιο σε βιταμίνη D.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Οκτώβριο του 2018 έως και τον Ιούνιο του 2019. Σε αυτήν συμπεριλήφθηκαν 103 υγιείς έγκυες γυναίκες, 52 Ελληνίδες, κάτοικοι Λέσβου και 51 πρόσφυγες που ζούσαν στους Καταυλισμούς Προσφύγων «Μόρια» και «Καρά Τεπέ» στη Λέσβο, Ελλάδα, οι οποίες γέννησαν στο Νοσοκομείο της Λέσβου (Βοστάνειο) από 1 Οκτωβρίου 2018 έως 5 Ιουνίου 2019. Οι πρόσφυγες μπορούσαν να συμμετέχουν μόνο εάν είχαν ζήσει τουλάχιστον 6 μήνες στη Λέσβο πριν τον τοκετό. Όλες οι συμμετέχουσες κατά τον τοκετό ήταν υγιείς σε μη επιπλεγμένες, τελειόμηνες κύσεις. Καμία από τις συμμετέχουσες δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή που τεκμηριωμένα επηρεάζει την ομοιοστασία του ασβεστίου, του φωσφόρου, της βιταμίνης D ή της PTH. Οι Ελληνίδες έγκυες ελάμβαναν 800 IU βιταμίνης D καθημερινά, ενώ οι πρόσφυγες έγκυες δεν ελάμβαναν κανένα συμπλήρωμα βιταμίνης D. Η ηλικία της μητέρας, η εθνικότητα, το προηγούμενο ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό, ο τύπος τοκετού και η ηλικία κύησης καταγράφηκαν για κάθε συμμετέχουσα. Καταγράφηκαν επίσης το φύλο και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος γέννησης, μήκος και περίμετρος κεφαλής) των νεογνών. Όλες οι συμμετέχουσες παρείχαν ενημερωμένη συγκατάθεση πριν από την εγγραφή τους. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Βοστάνειου Νοσοκομείου.

Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού

Κριτήριο εισόδου στην έρευνα μας αποτέλεσε η καλή κατάσταση της υγείας των γυναικών, η ομαλή έκβαση της εγκυμοσύνης έως και την 36η εβδομάδα καθώς και η φυσιολογική ανάπτυξη του/των εμβρύων που κυοφορούσαν.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, ο υπερθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεομαλακία, η παθολογική παχυσαρκία, ο διαβήτης στην κύηση, η ηλικία κάτω των 18 ετών καθώς και η χρήση φαρμάκων που επιδρούν στις συγκεντρώσεις ασβεστίου ή βιταμίνης D.

Επιπλέον, ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στην εφαρμογή του κώδικα επαγγελματικής και ηθικής δεοντολογίας καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της έρευνας. Η συμμετοχή στην έρευνα επιτεύχθηκε χωρίς να ασκηθεί οποιασδήποτε μορφής ψυχολογική πίεση ή άλλη παρενόχληση, ενώ παράλληλα υπογραμμίστηκε το δικαίωμα των συμμετεχόντων να αποσυρθούν από την έρευνα οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσουν.

Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και διατροφικές συνήθειες της εγκύου

Στα δημογραφικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνονταν η ηλικία της εγκύου η καταγωγή της και ο τόπος κατοικίας της στο νησί της Λέσβου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά καταγράφονταν από το γιατρό και περιλάμβαναν το βάρος σώματος της γυναίκας και το χρώμα του δέρματος της. Σχετικά με τις διαιτητικές τους συνήθειες οι Ελληνίδες έγκυες ανέφεραν ότι ακολουθούσαν ένα διαιτολόγιο που περιλάμβανε τη λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων σε αντίθεση με τις μετανάστριες που η διατροφή τους ήταν περιορισμένη και φτωχή σε γαλακτοκομικά προϊόντα. Τέλος, όλες οι εγκυμονούσες Ελληνίδες λάμβαναν συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D κατά την κύηση σε αντίθεση με τις μετανάστριες που δεν λάμβαναν καθόλου ή περιοδικά τα συμπληρώματα τους.

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά νεογνού

Καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού κατά τη γέννηση, δηλαδή το βάρος σώματος το μήκος και η περίμετρος κεφαλής του όπως αυτά αναφέρονται στο βιβλιάριο υγείας του νεογνού.

Προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων

Τα δείγματα αίματος της μητέρας συλλέχθηκαν με φλεβοκέντηση την ημέρα του τοκετού και το αίμα του ομφάλιου λώρου συλλέχθηκε από την ομφαλική φλέβα αμέσως μετά την απολίνωσή του. Όλα τα δείγματα αμέσως μετά την λήψη τους φυγοκεντρήθηκαν και ο όρος φυλάχθηκε στους μείον 20 βαθμούς Κελσίου μέχρι την ανάλυσή τους. Η ανάλυση των δειγμάτων έγινε σε ιδιωτικό εξωτερικό μικροβιολογικό ιατρείο.

Μέτρηση της 25(OH)D

Η μέτρηση της βιταμίνης D πραγματοποιήθηκε στον ανοσολογικό αναλυτή Cobas e 411 της εταιρίας Roche (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Ελβετία) με τη μέθοδο ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA) ELECSYS.

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί μια πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D, την VDBP η οποία έχει σημαθεί με ρουθίνιο δημιουργώντας ένα σύμπλοκο ρουθηνιλωμένης VDBP ικανό να δεσμεύσει τόσο την D₃ όσο και την D₂.

Αρχικά το δείγμα επωάζεται με ένα προκαταρκτικό αντιδραστήριο για 9 λεπτά. Η VDBP του δείγματος μετουσιώνεται με σκοπό να απελευθερώσει την 25(OH)D. Στη συνέχεια το προεπεξεργασμένο δείγμα επωάζεται περαιτέρω με ρουθηνιλωμένη VDBP η οποία δημιουργεί ένα σύμπλοκο μεταξύ αυτής και της 25(OH)D. Τέλος με την προσθήκη μικροσωματιδίων βιοτίνης, σχηματίζεται ένα σύμπλοκο που αποτελείται από σημασμένη με ρουθίνιο VDBP και βιοτινιλωμένη 25(OH)D. Το όλο σύμπλεγμα αναγνωρίζεται από μικροσωματίδια στρεπταβιδίνης, που επικαλύπτουν το ηλεκτρόδιο του αναλυτή. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί εκπομπή χημειοφωταύγειας η οποία μετρείται από φωτοπολλαπλασιαστή.

Η επάρκεια βιταμίνης D ορίστηκε ως 25(OH)D \geq 30ng/ml, η ανεπάρκεια ως 25(OH)D 20-30ng/ml και η ανεπάρκεια ως 25(OH)D <20ng/ml, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας⁶¹.

Μέτρηση της PTH

Η μέτρηση της παραθορμόνης έγινε επίσης με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας ELECSYS στον ανοσολογικό αναλυτή Cobas e 411 της εταιρίας Roche (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Ελβετία). Πρόκειται για την μέθοδο «σάντουιτς» στην οποία χρησιμοποιούνται δύο μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της ανθρώπινης παραθορμόνης. Το ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο είναι βιοτινιλωμένο αναγνωρίζει και συνδέεται με το αμινοτελικό άκρο

της παραθορμόνης και το άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο είναι ρουθηνιολυωμένο συνδέεται με το καρβοξυτελικό άκρο της παραθορμόνης, σχηματίζοντας έτσι το σύμπλεγμα «σάντουιτς». Στη συνέχεια το όλο σύμπλεγμα απορροφάται από το κύτταρο μετρητή όπου αναγνωρίζεται από τα μικροσωματίδια στρεπταβιδίνης τα οποία επικαλύπτουν το ηλεκτρόδιο του αναλυτή και ακολουθεί η προαναφερθείσα διαδικασία.

Μέτρηση των υπολοίπων βιοχημικών δεικτών

Το ασβέστιο και ο φώσφορος αναλύθηκαν στο αίμα της μητέρας και του ομφάλιου λώρου με τις μεθόδους NM-BAPTA και PHOSPHOMOLYBDATE UV αντίστοιχα, στον αναλυτή Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Ελβετία). Τέλος, έγινε μέτρηση των λευκωμάτων με τη μέθοδο BIURET REACTION END POINT.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 25.0 για Windows (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (SD) για τις ποσοτικές μεταβλητές και ως αριθμός (ποσοστό) για τις ποιοτικές.

Οι παράμετροι ελέγχθηκαν για κανονικότητα με τη δοκιμή Kolmogorov-Smirnov. Όλες οι μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μορφή μέσης τιμής και σταθερής απόκλισης, ανεξάρτητα αν παρουσιάζουν κανονική κατανομή ή όχι. Οι συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το t-test ανεξάρτητων δειγμάτων και της one-way ANOVA για κανονικά κατανομημένα δεδομένα και των τεστ Mann-Whitney U και Kruskal-Wallis για μη κανονικά κατανομημένα δεδομένα.

Σε κάποιες περιπτώσεις, κάποιες συγκρίσεις προσαρμόστηκαν στην επίδραση επιμέρους μεταβλητών (ηλικία) με χρήση του γενικού γραμμικού μοντέλου (General Linear Model). Στη περίπτωση μεταβλητών που οι τιμές τους δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, προηγήθηκε λογαριθμική μετατροπή ώστε να ακολουθήσει χρήση του γενικού γραμμικού μοντέλου (General Linear Model).

Η σύγκριση της κατανομής συχνοτήτων έγινε με τη χρήση του chi-square test. Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με δοκιμές συσχέτισης κατά Pearson ή Spearman, ανάλογα με την περίπτωση. Το αποτέλεσμα των συγκρίσεων θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό σε τιμές $p < 0.05$ (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς (two-tailed significance) στο 5%).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εγκύων και νεογνών τους

Ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελούνταν από 103 γυναίκες με μέση ηλικία τα 29.2 ± 5.3 έτη. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, οι πρόσφυγες έγκυες ήταν νεότερες από τις Ελληνίδες έγκυες. Οι περισσότερες από τις πρόσφυγες ήταν αφγανικής καταγωγής ($n=32$). ενώ από τις υπόλοιπες 7 ήταν Σύριες, 6 Ιρακινές, 3 Κονγκολέζες, 1 Ιρανή, 1 Σομαλή και 1 Αλγερινή. Η μέση διάρκεια κύησης για όλες τις έγκυες γυναίκες ήταν 38.7 ± 1.1 εβδομάδες χωρίς διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων. Τριάντα δύο γυναίκες (31.1%) ήταν πρωτότοκες, 82 (79.6%) γέννησαν κολπικά, ενώ σε 21 έγινε καισαρική τομή. Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι το ποσοστό των γυναικών που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή ήταν υψηλότερο στις Ελληνίδες σε σύγκριση με τις πρόσφυγες. Στα αίτια καισαρικής τομής περιλαμβάνονταν τα ακόλουθα: προηγούμενη

καισαρική τομή (n=13), κεφαλοπυελική δυσαναλογία (n=4), ισχιακή προβολή (n=1), αδυναμία εξέλιξης του τοκετού (n=2), μητρική ταχυκαρδία (n=1). Όλα τα νεογνήματα ήταν υγιή και τελειόμηνα. Το μέσο βάρος γέννησης, το μήκος και η περιφέρεια κεφαλής τους ήταν 3274.6±348.2 g, 45.6±1.7 cm και 34.4±1.4 cm αντίστοιχα, χωρίς διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΓΚΥΩΝ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

	Ελληνίδες (n=52)	Πρόσφυγες (n=51)	p
Ηλικία (έτη)	31.0 ± 4.7	27.3 ± 5.2	<0.001
Ηλικία κήσης (εβδομάδες)	38.8 ± 1.4	38.5 ± 0.8	0.075
Είδος τοκετού (κολπικός/καισαρική τομή)	36 / 16	46 / 5	0.008
Μητρικό Ca (mg/dl)	8.4 ± 1.5	8.2 ± 1.0	0.004
Μητρικό P (mg/dl)	3.4 ± 0.9	3.4 ± 0.8	0.709
Μητρική 25(OH)D (ng/dl)	17.9 ± 12.2	9.1 ± 7.1	<0.001
Ανεπάρκεια μητρικής βιταμίνης D (n (%))	35 (67.3%)	47 (92.2%)	0.003
Μητρική PTH (pg/dl)	36.7 ± 27.2	56.3 ± 37.1	<0.001
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (n (%))	7.7%	25.5%	0.015
Ca ομφάλιου λώρου (mg/dl)	10.8 ± 1.3	10.0 ± 1.1	<0.001
P ομφάλιου λώρου (mg/dl)	5.6 ± 1.0	5.4 ± 0.8	0.180
25(OH)D ομφάλιου λώρου (ng/dl)	16.5 ± 6.7	9.0 ± 7.1	<0.001
PTH ομφάλιου λώρου (pg/dl)	4.8 ± 3.2	9.8 ± 17.1	0.001
Νεογνική ανεπάρκεια βιταμίνης D (n (%))	38 (73.1%)	46 (90.2%)	0.041
Φύλο νεογνού (Α/Θ)	30 / 22	25 / 26	0.378
Βάρος γέννησης νεογνού (g)	3.336.4 ± 382.7	3.211.6 ± 300.0	0.060
Μήκος σώματος νεογνού (cm)	45.9 ± 1.5	45.3 ± 1.8	0.055
Περίμετρος κεφαλής νεογνού (cm)	34.6 ± 1.5	34.3 ± 1.2	0.224

Ομοίωση βιταμίνης D και οστικών αλάτων σε έγκυες γυναίκες ελληνικής καταγωγής και πρόσφυγες: Συγκρίνοντας τις Ελληνίδες με τις πρόσφυγες, διαπιστώσαμε ότι οι Ελληνίδες είχαν υψηλότερα επίπεδα ολικού Ca και 25(OH)D ορού και χαμηλότερη PTH από τις πρόσφυγες έγκυες.

Τα επίπεδα Ca και 25(OH)D στον ομφάλιο λώρο ήταν επίσης υψηλότερα και τα επίπεδα PTH χαμηλότερα στις Ελληνίδες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν συχνή και στις δύο ομάδες, αλλά ήταν σημαντικά πιο συχνή στις πρόσφυγες (92.2% έναντι 67.3%, p=0.003). Μόνο το 7.7% των Ελληνίδων και το 2% των προσφύγων είχαν επίπεδα 25(OH)D > 30 ng/dl, ενώ το 19.2% των Ελληνίδων και το 70.6% των προσφύγων είχαν σοβαρή υποβιταμίνωση D (<10ng/dl). Ομοίως, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός ήταν πιο διαδεδομένος στις πρόσφυγες.

Όπως ήταν αναμενόμενο, το ασβέστιο και ο φώσφορος ήταν υψηλότερα στον ομφάλιο λώρο από ότι στο μητρικό αίμα (10.4±1.3 mg/dl και 5.5±0.9 mg/dl έναντι 8.4±1.3 mg/dl και 3.4±0.8 mg/dl αντίστοιχα, p<0.001). Αντίθετα, η PTH ήταν σημαντικά υψηλότερη στη μητρική κυκλοφορία (46.4±33.8 pg/dl έναντι 7.3±12.5 pg/dl, p<0.001). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D στο αίμα της μητέρας και του ομφάλιου λώρου (13.5±10.9 ng/dl έναντι 12.8±7.8, p=0.232). Τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D εμφάνισαν ισχυρή θετική συσχέτιση με τα επίπεδα 25(OH)D του ομφάλιου λώρου (r=0.905, p<0.001) και αρνητική συσχέτιση με τη μητρική PTH (r=-0.422, p<0.001). Επιπλέον, τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D συσχετίστηκαν θετικά με το Ca του ομφάλιου λώρου (r=0.335, p=0.001) και ασθενώς με το μητρικό Ca (r=0.185, p=0.05). Το αίμα του ομφάλιου λώρου 25(OH)D έδειξε θετικές συσχετίσεις με το Ca (r=0.361, p<0.001) και το P (r=0.296, p=0.002). Βρήκαμε

επίσης ότι τα επίπεδα Ca και P της μητέρας συσχετιζόνταν θετικά με το Ca και P του ομφάλιου λώρου ($r=0.588$, $p<0.001$ για το Ca και $r=0.539$, $p<0.001$ για το P, αντίστοιχα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΤΙΜΕΣ 23(OH)D, Ca, P (ΜΗΤΡΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ/ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ)

	25(OH)D ομφάλιου λώρου	Μητρική ΡΤΗ	Μητρικό Ca	Μητρικός P	Ca λώρου	P λώρου	Μητρική 25(OH)D
Μητρική 25(OH)D	$r=0.905$, $p<0.001$	$r=-0.422$, $p<0.001$	$r=0.185$, $p=0.05$		$r=0.335$, $p=0.001$		
25(OH)D ομφάλιου λώρου					$r=0.361$, $p<0.001$	$r=0.296$, $p=0.002$	
Μητρικό Ca					$r=0.588$, $p<0.001$		
Μητρικό P						$r=0.539$, $p<0.001$	
Βάρος γέννησης				$r=0.227$, $p=0.021$	$r=0.246$, $p=0.012$	$r=0.256$, $p=0.009$	
Περίμετρος κεφαλής							$r=0.218$, $p=0.027$

Επίδραση της ανεπάρκειας βιταμίνης D στα νεογνικά αποτελέσματα: Τα νεογνά που γεννήθηκαν από Ελληνίδες μητέρες παρουσίασαν μια τάση για υψηλότερο βάρος και μήκος γέννησης, εύρημα το οποίο, ωστόσο, δεν είχε στατιστική σημασία. Η περιφέρεια κεφαλής δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Η συντριπτική πλειονότητα (84/103) των νεογνών παρουσίαζε ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία επηρέαζε σε μεγαλύτερο βαθμό τα νεογνήτα των προσφύγων, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 ανωτέρω. Κανένα από τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρα πρόσφυγα δεν είχε επάρκεια σε βιταμίνη D, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν μόνο 3,8% μεταξύ των νεογνών των Ελληνίδων. Τέλος, το βάρος γέννησης των νεογνών συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα P της μητέρας ($r=0.227$, $p=0.021$) και του ομφάλιου λώρου ($r=0.256$, $p=0.009$) καθώς και με τα επίπεδα Ca ($r=0.246$, $p=0.012$), ενώ η περιφέρεια της κεφαλής τους συσχετίστηκε θετικά με τα μητρικά επίπεδα 25OHD ($r=0.218$, $p=0.027$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με την Ύπατη Αρμοστεία των Ηνωμένων Εθνών για τους Πρόσφυγες (UNCHR) 79,5 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο είχαν εκδιωχθεί από την κύρια κατοικία τους στα τέλη του 2019, συμπεριλαμβανομένων 26 εκατομμυρίων προσφύγων. Αυτοί οι πρόσφυγες εμφάνισαν πολλαπλές οξείες και χρόνιες ασθένειες. Ένα ευαίσθητο μέρος του πληθυσμού των προσφύγων αποτελούν οι γυναίκες στην εγκυμοσύνη. Για την επίτευξη βέλτιστων ποσοστών επιτυχούς έκβασης των εγκύων και γενικότερης υγείας των ίδιων και των παιδιών τους στο μέλλον η έγκαιρη πρόσβαση στην περιγεννητική υγειονομική περίθαλψη είναι η μόνη αποτελεσματική μέθοδος. Αντίθετα, η καθυστερημένη ή καθόλου

πρόσβαση στη φροντίδα μητρότητας μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα.

Η εν λόγω κατηγορία γυναικών, που υπάγονται σε καθεστώς αιτούντων άσυλο και πρόσφυγα, αντιμετωπίζουν εμπόδια τόσο στην πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, όσο και ειδικότερα στη φροντίδα μητρότητας. Προγενέστερες δημοσιευμένες συστηματικές μελέτες αναφέρουν ότι οι έγκυες γυναίκες που αιτούνται άσυλο ή είναι πρόσφυγες εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό προγεννητικών και μεταγεννητικών ψυχικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης¹²⁷, υψηλότερα ποσοστά μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας¹²⁸, χαμηλότερο βάρος γέννησης νεογνών¹²⁹, πρόωρους τοκετούς και νεογνικές συγγενείς ανωμαλίες¹³⁰ συγκριτικά με τις εγκυμονούσες στις χώρες υποδοχής τους.

Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στη διερεύνηση του επιπολασμού και των αποτελεσμάτων της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε εγκύους αιτούντες άσυλο ή πρόσφυγες, καθώς και τις αντιστοιχίες ανεπάρκειας στα νεογνά τους σε σύγκριση με Ελληνίδες εγκύους. Οι λόγοι της σύγκρισης ήταν οι ακόλουθοι:

(i) Κατά τα τελευταία χρόνια, οι διαρκείς πολεμικές συγκρούσεις και οι σοβαρές οικονομικές κρίσεις που επηρεάζουν πολλές χώρες της Ασίας και της Αφρικής από τις αρχές του 20ου αιώνα έχουν δημιουργήσει μεγάλες ροές προσφύγων προς την Ευρώπη. Η Ελλάδα, λόγω της γεωγραφικής της θέσης, αποτελεί βασική πύλη εισόδου για τους πρόσφυγες με αποτέλεσμα αρκετές χιλιάδες από αυτούς, από τη Μέση Ανατολή και την Αφρική να έχουν εγκατασταθεί στη χώρα. Ωστόσο, ενώ ως χώρα υποδοχής η Ελλάδα διαθέτει πλέον καταυλισμούς προσφύγων που είναι υπερπλήρεις, οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης που παρέχονται δεν ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του πληθυσμού που τις χρειάζεται.

(ii) Στην Ελλάδα, παρά την εκτεταμένη γενικά ηλιοφάνεια, η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη μεταξύ ενηλίκων, παιδιών και εγκύων γυναικών. Σε μια μελέτη 271 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (μέση ηλικία: 67,3 ετών) που ζούσαν στην Αθήνα, η μέση 25(OH)D ορού ήταν 16.53 ± 6.41 (ng/mL).¹³¹ Ομοίως, όταν μελετήθηκαν 393 παιδιά προσχολικής ηλικίας που ζούσαν στην Ελλάδα, το 6,6% εξ αυτών είχε επίπεδα 25(OH)D ορού χαμηλότερα από 10 ng/mL. Τα παιδιά μεταναστών παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό, τα οποία σχετίζονται με χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D και χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική τάξη σε σύγκριση με τα ελληνόπουλα.¹³² Επιπλέον, σε μια μελέτη που περιλάμβανε 23 υγιή ζεύγη μητέρας-νεογέννητου που ζούσαν στην Αθήνα, το 19.5% των μητέρων και το 8.1% των νεογνών είχαν επίπεδα 25(OH)D μικρότερα από 10 ng/mL.¹⁴

(iii) Σε παγκόσμιο επίπεδο παρατηρείται ανεπάρκεια βιταμίνης D, αφενός μεν στους ενήλικες πρόσφυγες και αφετέρου στα παιδιά τους. Έτσι, στον Καναδά η ανεπάρκεια βιταμίνης D φάνηκε να επηρεάζει τα μισά από τα παιδιά μεταναστών που συμπεριλήφθηκαν σε μια μελέτη, ενώ ήταν ακόμη πιο συχνή (70-80%) στα προσφυγόπουλα.¹³³ Παρόμοια αποτελέσματα έχουν ληφθεί σε ευρωπαϊκές χώρες, όπου το 76-86% των προσφύγων που φτάνουν στη Δανία και την Ελβετία έχουν έλλειψη βιταμίνης D¹³⁴, ενώ τα μέσα επίπεδα 25(OH)D 46 προσφύγων που μελετήθηκαν στην Ιταλία ήταν 9.18 ng/mL.¹³⁵ Τέλος, το 77.5% των 3.307 προσφύγων που έφτασαν στο Σίδνεϊ της Αυστραλίας βρέθηκε να έχουν έλλειψη βιταμίνης D.

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν συχνή τόσο στις Ελληνίδες εγκύους, όσο και στις πρόσφυγες εγκύους κατά τον τοκετό, αλλά ήταν σημαντικά πιο συχνή στις πρόσφυγες (92.2% έναντι 67.3%, $p=0.003$). Είναι αξιοσημείωτο ότι το 70.6% των προσφύγων είχε σοβαρή υποβιταμίνωση D (<10 ng/dL). Οι Ελληνίδες παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ολικού Ca και 25(OH)D και χαμηλότερη PTH από τις πρόσφυγες. Τα επίπεδα Ca και 25(OH)D στον ομφάλιο λώρο ήταν επίσης υψηλότερα, ενώ η PTH βρέθηκε χαμηλότερη στις Ελληνίδες εγκύους σε σύγκριση με τις εγκύους πρόσφυγες. Παρόλο που στη φυσιολογική εγκυμοσύνη η PTH μειώνεται σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν από την εγκυμοσύνη, δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός ανιχνεύθηκε και στις δύο ομάδες, αλλά

ήταν πιο διαδεδομένος στις πρόσφυγες, επισημαίνοντας τη βαρύτητα της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα.

Στην παρούσα μελέτη απουσίασε η αξιολόγηση παραγόντων που είναι ευρέως γνωστό ότι καθορίζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D στον οργανισμό, όπως για παράδειγμα η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία ή η πρόσληψή της μέσω των τροφών. Ωστόσο, υπάρχουν πιθανές εξηγήσεις για την παρατηρούμενη διαφορά στα επίπεδα 25(OH)D μεταξύ των 2 προαναφερόμενων ομάδων. Πρώτον, οι Ελληνίδες έγκυες λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης D ενώ καμία έγκυος πρόσφυγας δεν ελάμβανε παρόμοιο συμπλήρωμα. Επίσης, οι Ελληνίδες ακολουθούν διαφορετικές πρακτικές στον τρόπο ζωής όσον αφορά τα ρούχα, οι οποίες επιτρέπουν μεγαλύτερη έκθεση στο ηλιακό φως. Επιπλέον, πολλές πρόσφυγες που εγκυμονούσαν είχαν χρόνια διατροφική ανεπάρκεια ασβεστίου και βιταμίνης D και αυτό είχε ως συνέπεια τον περαιτέρω περιορισμό της σύνθεσης της βιταμίνης D ή της πρόσληψης βιταμίνης D.

Οι συγκεκριμένες γυναίκες δεν διέθεταν και τις γνώσεις σχετικά με τις απαιτήσεις για βιταμίνη D καθώς οι καθιερωμένες διατροφικές συνήθειες στις χώρες προέλευσής τους και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό τους επίπεδο περιόριζαν τις διατροφικές επιλογές και την πρόσβασή τους σε συμπληρώματα διατροφής, ενώ ο συνήθης τρόπος ζωής τους δεν συμπεριλάμβανε τη συχνή έκθεσή τους στην ηλιακή ακτινοβολία.

Από την έρευνά μας διαφάνηκε ότι η επάρκεια βιταμίνης D είναι ζωτικής σημασίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και μετά τον τοκετό, τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό. Πράγματι, η φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρυϊκού/νεογνικού σκελετού απαιτεί σημαντικές ποσότητες μετάλλων, κυρίως ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων. Ενώ βρίσκονται στη μήτρα, αυτά παρέχονται από τη μητρική κυκλοφορία μέσω του πλακούντα. Τα μητρικά επίπεδα 1,25OH-VitD διπλασιάζονται στην εγκυμοσύνη οδηγώντας σε αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων, προκειμένου να καλυφθεί η εμβρυϊκή ζήτηση. Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι το ασβέστιο του αίματος του εμβρύου ρυθμίζεται σχετικά ανεξάρτητα από τα επίπεδα του μητρικού ασβεστίου και της βιταμίνης D, με το έμβryo να έχει πάντα υψηλότερα επίπεδα από τον μητρικό ορό, λόγω του ρυθμιστικού ρόλου του πεπτιδίου που σχετίζεται με την παραθυροειδική ορμόνη (PTH) (PTHrP)¹³⁶

Μεταγεννητικά, η σημασία της βιταμίνης D γίνεται επίσης εμφανής καθώς η ομαλή ανάπτυξη του νεογνού εξαρτάται κατ' αποκλειστικότητα από την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων με τη μεσολάβηση της βιταμίνης D για την κάλυψη των αναγκών του αναπτυσσόμενου σκελετού του. Η μόνη φυσιολογική πηγή βιταμίνης D για το νεογνό είναι η μητρικής προέλευσης 25(OH)D που αποθηκεύεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά συνέπεια, στην πρώιμη μεταγεννητική περίοδο τα επίπεδα ασβεστίου του νεογνού εξαρτώνται από τη μητρική 25(OH)D.

Έτσι, τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στο αίμα του νεογνού ή στο αίμα του ομφάλιου λώρου έχουν συσχετιστεί με υπασβεστιαμία¹³⁷, ραχιτικές αλλαγές στο κρανίο¹⁰⁴ και μειωμένη οστεοποίηση του καρπού στα βρέφη.¹³⁸ Στον αντίποδα, η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ασβεστίου στον ορό των νεογνών και μειωμένη επίπτωση νεογνικής υπασβεστιαμίας και σκελετικών ανωμαλιών.⁸⁶ Τα ανωτέρω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ανεπάρκεια της μητέρας/εμβρυϊκής βιταμίνης D μπορεί να εκδηλωθεί νωρίς στη μεταγεννητική ζωή. Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερα η προσεκτική μεταγεννητική παρακολούθηση των νεογνών τέτοιων γυναικών για την πρόληψη ανεπιθύμητων εκβάσεων. Στη μελέτη μας δείξαμε ότι η συντριπτική πλειοψηφία των νεογνών είχε ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία επηρέαζε σε μεγαλύτερο βαθμό τα νεογέννητα των προσφύγων (κανένα από τα νεογέννητα των προσφύγων δεν είχε επάρκεια σε βιταμίνη D). Η περίμετρος της κεφαλής του νεογνού συσχετιζόταν θετικά με τα μητρικά επίπεδα 25(OH)D. Η συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με τα νεογνικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά έχει υποστηριχθεί και σε προηγούμενες μελέτες. Σε μια μελέτη κοόρτης γεννήσεων με βάση τον πληθυσμό στην οποία συμπεριλήφθηκαν 3.658 επιλέξιμα ζευγάρια μητέρας και νεογνού,

παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D στον ορό της μητέρας και του βάρους γέννησης των νεογνών.¹⁰¹ Επιπλέον, σε μια μετανάλυση που περιλάμβανε 54 επιλέξιμες μελέτες, μητέρες με έλλειψη βιταμίνης D (<30 nmol/L) είχαν απογόνους με χαμηλότερο βάρος γέννησης, χαμηλότερη περίμετρο κεφαλής και υψηλότερο κίνδυνο για μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα και πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με μητέρες με συγκεντρώσεις βιταμίνης D ≥ 30 nmol/L.¹³⁹

Είναι αξιοσημείωτο γεγονός ότι τα νεογνά μητέρων με ανεπάρκεια βιταμίνης D παρουσίαζαν χαμηλότερες βαθμολογίες στα τεστ νοητικής και γλωσσικής ανάπτυξης, υπογραμμίζοντας τα πιθανά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ανεπάρκειας βιταμίνης D.¹³⁹ Διαπιστώσαμε επίσης ότι το βάρος γέννησης του νεογέννητου συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Προηγούμενες εργασίες έχουν αποκαλύψει παρόμοιους συσχετισμούς: σε μια μελέτη 223 γυναικών με γεννήσεις ζώντων νεογνών από την επαρχία του Μπαγκλαντές, η διάρκεια του τοκετού φάνηκε να σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με το ασβέστιο στο αίμα του ομφάλιου λώρου, ακόμη και μετά από προσαρμογή για πολλές συμμεταβλητές (ηλικία κύησης, φύλο νεογνού, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, ύψος μητέρας, ΔΜΣ, ηλικία και εποχή κατά τη γέννηση).¹⁴⁰ Τέλος, σε μια μελέτη 70 εγκύων γυναικών και των νεογνών τους, τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκαν σημαντικά θετικά με το βάρος γέννησης, το μήκος και την περίμετρο κεφαλής, ενώ ο φώσφορος του ομφάλιου λώρου συσχετίστηκε σημαντικά θετικά με το μήκος κατά τη γέννηση.¹⁴¹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που διερεύνησε τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε εγκύους πρόσφυγες και τις σχετικές εκβάσεις στα νεογνά τους. Εξετάσαμε τον επιπολασμό της ανεπάρκειας βιταμίνης D σε εγκυμονούσες πρόσφυγες που ζουν στην Ελλάδα και συγκρίναμε τα αποτελέσματά μας με Ελληνίδες εγκύους. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν συχνή και στις δύο ομάδες, αλλά ήταν σημαντικά πιο συχνή στις εγκύους πρόσφυγες (92,2% έναντι 67,3%, $p=0,003$) με το 70,6% των προσφύγων να παρουσιάζουν σοβαρή υποβιταμίνωση D (<10 ng/dl). Ως αποτέλεσμα, τα περισσότερα νεογνά είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία επηρέαζε σε μεγαλύτερο βαθμό τα νεογνά των προσφύγων.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικά αποτελέσματα για την υγεία τόσο των μητέρων όσο και των νεογνών και, ως εκ τούτου, η προγεννητική εκπαίδευση, ο προσυμπτωματικός έλεγχος, η επαρκής λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και η συστηματική παρακολούθηση αποτελούν θεμελιώδεις παράγοντες για τη βελτίωση της έκβασης σε τέτοιους ευάλωτους πληθυσμούς. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν την ανάγκη εξέτασης νεοεισερχόμενων παιδιών και εγκύων γυναικών για ανεπάρκεια βιταμίνης D σε όλες τις χώρες υποδοχής σε όλο τον κόσμο. Μια τέτοια προσέγγιση θα εξασφαλίσει παράλληλα τη δυνατότητα για πρώιμες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη μας υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι παρατίθεται κατωτέρω:

(i) Δεν συγκεντρώθηκαν πληροφορίες, ώστε να συμπεριληφθούν ως παράμετροι αξιολόγησης οι ενδυματολογικές επιλογές ή ο χρόνος έκθεσης του δέρματος στον ήλιο (οι πληροφορίες συγκεντρώθηκαν μόνο μέσω του ιατρικού ιστορικού).

(ii) Παρόλο που αναφέρθηκε ότι οι Ελληνίδες έγκυες λάμβαναν 800 IU βιταμίνης D καθημερινά, η τήρηση της λήψης των συμπληρωμάτων δεν είναι ξεκάθαρη καθώς δεν τεκμηριωνόταν συστηματικά σε κάθε επίσκεψη.

(iii) Αν και δεν εντοπίστηκε υποπρωτεϊναιμία στα ολικά επίπεδα πρωτεΐνης που μετρήθηκαν, δεν ελέγχθηκαν τα επίπεδα λευκωματίνης και επομένως δεν μπορέσαμε να διορθώσουμε το ασβέστιο με βάση τη λευκωματίνη. Έτσι, αξιολογήθηκε το συνολικό ασβέστιο και αυτό συγκρίθηκε μεταξύ των ομάδων.

(iv) Τέλος, δεν υπήρξε μακροχρόνια παρακολούθηση των νεογνών στην παρούσα μελέτη, καθώς η ανάκληση για επαναξιολόγηση των προσφύγων και των νεογνών τους ήταν περιορισμένη, λόγω των δύσκολων συνθηκών διαβίωσης.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Δεν υπήρξε καμία σύγκρουση συμφερόντων. Αυτή η έρευνα δεν έλαβε καμία ειδική επιχορήγηση από κανέναν φορέα χρηματοδότησης, είτε από το δημόσιο ή τον ιδιωτικό τομέα ή από μη κερδοσκοπικό οργανισμό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ
Πίνακες και Μετρήσεις

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ (N=103) (ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΜΕΣΟΙ ΟΡΟΙ±SD)

ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ (έτη)	29.2 ± 5.3
ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (εβδομάδες)	38.7 ± 1.1
ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (gr)	3274.6 ± 348.2
ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ (cm)	34.4 ± 1.4
ΜΗΚΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (cm)	45.6 ± 1.7
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ Ca (mg/dl)	8.4 ± 1.3
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ P (mg/dl)	3.4 ± 0.8
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ VitD (ng/dl)	13.5 ± 10.9
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΡΤΗ (pg/dl)	46.4 ± 33,8
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ Λεύκωμα (g/dl)	5,5 ± 0.8
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ Ca (mg/dl)	10.4 ± 1.3
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ P (mg/dl)	5.5 ± 0.9
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ VitD (ng/dl)	12.8 ± 7.8
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ ΡΤΗ (pg/dl)	7.3 ± 12.5
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ Λεύκωμα (g/dl)	5.2 ± 0.6
ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ	2.3 ± 1.4

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΛΛΗΝΙΔΩΝ-ΠΡΟΣΦΥΓΩΝ ΕΓΚΥΩΝ (ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΜΕΣΟΙ ΟΡΟΙ ± SD Η MEDIAN - IQR)

	Ελληνίδες έγκυες (n=52)	Πρόσφυγες έγκυες (n=51)	p	p προσαρμοσμένο βάση ηλικίας μητέρας
ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ (έτη)	31.0 ± 4.7	27.3 ± 5.2	<0.001	
ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (εβδομάδες)	39 (2)	38 (1)	0.075	
ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (gr)	3.336,4 ± 382.7	3.211,6 ± 300.0	0.068	0.091
ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ (cm)	35.0 (2.38)	34.0 (1.0)	0.224	
ΜΗΚΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (cm)	46.0 (2.0)	45.0 (2)	0.055	0.161
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ Ca (mg/dl)	8.9 (0.8)	8.4 (0.8)	0.004	0.967
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ P (mg/dl)	3.4 ± 0.9	3.4 ± 0.8	0.709	
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ VitD (ng/dl)	17.1 (10.6)	6.2 (9.2)	<0.001	<0.001
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΡΤΗ (pg/dl)	34.2 (26.9)	45.6 (33.2)	<0.001	0.003
ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ Λεύκωμα (g/dl)	5.6 (1.1)	5.7 (0.8)	0.687	
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ Ca (mg/dl)	11.0 (1.0)	10.3 (1.1)	<0.001	0.017
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ P (mg/dl)	5.6 ± 1.0	5.4 ± 0.8	0.180	
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ VitD (ng/dl)	14.7 (9.4)	7.1 (8.5)	<0.001	<0.001
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ ΡΤΗ (pg/dl)	4.0 (3.0)	6.8 (4.7)	0.001	0.009
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ Λεύκωμα (g/dl)	5.2 ± 0.5	5.3 ± 0.7	0.364	
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	7.7%	25.5%	0.015	
Κατάσταση Βιταμίνης D Μητέρας (επάρκεια /ανεπάρκεια)	7.7%/25%/67.3%	2%/5.9%/92.2%	0.007	Diff due to insuf, & def,
Κατάσταση Βιταμίνης D Νεογνών	3.8%/23.1%/73.1%	0%/9.8%/90.2%	0.060	def 0.041
ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΕΩΝ	2 (2)	2 (2)	0.024	
ΦΥΛΟ ΝΕΟΓΝΟΥ (Α / Θ)	30 / 22	25 / 26	0.378	
ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ (ΦΤ / ΚΤ)	36 / 16	46 / 5	0.008	

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ - ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΕ ΟΡΟ ΜΗΤΕΡΑΣ / ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ - ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

			ΜΗΤΡΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ	ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΦΩΣΦΟΡΟΣ	ΜΗΤΡΙΚΗ ΒΙΤ D	ΜΗΤΡΙΚΗ ΡΤΗ	ΠΛΑΚΟΥΝΤ ΙΑΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ	ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑ ΚΟΣ ΦΩΣΦΟΡΟΣ	ΠΛΑΚΟΥΝΤ ΙΑΚΗ ΒΙΤ D	ΠΛΑΚΟΥΝΤ ΙΑΚΗ ΡΤΗ
Spearman's Rho	ΜΗΤΡΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ	Συντελεστής συσχέτισης	1.000	0.506**	0.185	-0.087	0.588**	0.213*	0.185	-0.407**
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)		0.000	0.061	0.384	0.000	0.031	0.061	0.000
		N	103	103	103	103	103	103	103	103
	ΜΗΤΡΙΚΟΣ ΦΩΣΦΟΡΟΣ	Συντελεστής συσχέτισης	0.506**	1.000	0.131	-0.062	0.228*	0.539**	0.169	-0.201*
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.000		0.188	0.533	0.021	0.000	0.089	0.041
		N	103	103	103	103	103	103	103	103
	ΜΗΤΡΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	Συντελεστής συσχέτισης	0.185	0.131	1.000	-0.422**	0.335**	0.169	0.905**	-0.192
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.061	0.188		0.000	0.001	0.087	0.000	0.052
		N	103	103	103	103	103	103	103	103
	ΜΗΤΡΙΚΗ ΡΤΗ	Συντελεστής συσχέτισης	-0.087	-0.062	-0.422**	1.000	-0.170	-0.129	-0.467**	0.164
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.384	0.533	0.000		0.087	0.196	0.000	0.097
		N	103	103	103	103	103	103	103	103
	ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ	Συντελεστής συσχέτισης	0.588**	0.228*	0.335**	-0.170	1.000	0.336**	0.361**	-0.516**
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.000	0.021	0.001	0.087		0.001	0.000	0.000
		N	103	103	103	103	103	103	103	103

	ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟ Σ ΦΩΣΦΟΡΟΣ	Συντελεστής συσχέτισης	0.213*	0.539**	0.169	-0.129	0.336**	1.000	0.296**	-0.226*
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής συράς)	0.031	0.000	0.087	0.196	0.001		0.002	0.021
		N	103	103	103	103	103	103	103	103
	ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D	Συντελεστής συσχέτισης	0.185	0.169	0.905**	-0.467**	0.361**	0.296**	1.000	-0.133
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής συράς)	0.061	0.089	0.000	0.000	0.000	0.002		0.180
		N	103	103	103	103	103	103	103	103
	ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΡΤΗ	Συντελεστής συσχέτισης	-0.407**	-0.201*	-0.192	0.164	-0.516**	-0.226*	-0.133	1.000
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής συράς)	0.000	0.041	0.052	0.097	0.000	0.021	0.180	
		N	103	103	103	103	103	103	103	103

** Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.01 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής συράς)

* Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.05 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής συράς)

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ - ΟΡΟΣ ΜΗΤΕΡΩΝ- ΣΥΝΟΛΟ ΠΑΙΘΨΜΟΥ

			Μητρι κό Ca	Μητρι κός P	Μητρι κή VITD	Μητρικ ή PTH
Spearman's rho	Μητρικό Ca	Συντελεστής συσχέτισης	1.000	0.506**	0.185	-0.087
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)		0.000	0.061	0.384
		N	103	103	103	103
	Μητρικός P	Συντελεστής συσχέτισης	0.506**	1.000	0.131	-0.062
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.000		0.188	0.533
		N	103	103	103	103
	Μητρική VITD	Συντελεστής συσχέτισης	0.185	0.131	1.000	-0.422**
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.061	0.188		0.000
		N	103	103	103	103

	Μητρική PTH	Συντελεστής συσχέτισης	-0.087	-0.062	- 0.422**	1.000
Sig, (επίπεδο σημαντικότητας ς διπλής ουράς)		0.384	0.533	0.000		
N		103	103	103	103	

** Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.01 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΟΡΟΥ ΜΗΤΕΡΑΣ / ΟΜΦΑΛΙΟΥ – ΣΥΝΟΛΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

			Βάρος Γέννησης	Περιφέρεια Κεφαλής	Μήκος Σώματος	Μητρικό Ca	Μητρικός P	Μητρική VITD	Μητρική PTH	Πλακου- ντιακό Ca	Πλακου- ντιακός P	Πλακου- ντιακή VITD	Πλακου- ντιακή PTH
<i>Spearman's Rho</i>	Βάρος Γέννησης	Συντελεστής συσχέτισης	1.000	0.547**	0.313**	0.184	0.216*	0.142	0.020	0.246*	0.256**	0.185	-0,172
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)		0.000	0.001	0.063	0.029	0.152	0.843	0.012	0.009	0.061	0.083
		N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
	Περιφέρεια Κεφαλής	Συντελεστής συσχέτισης	0.547**	1.000	0.181	0.143	0.112	0.218*	0.055	0.152	0.104	0.169	-0.047
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.000		0.067	0.149	0.259	0.027	0.583	0.126	0.298	0.087	0.640
		N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
	Μήκος Σώματος	Συντελεστής συσχέτισης	0.313**	0.181	1.000	0.065	0.013	0.055	-0.003	0.002	0.038	0.061	-0.012
		Sig, (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)	0.001	0.067		0.513	0.900	0.580	0.978	0.983	0.703	0.541	0.905
		N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103

ΠΙΝΑΚΑΣ 10: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΔΕΣ

		Βάρος	Μητρικό P	P Ομφάλιου λώρου
Βάρος	Συσχέτιση Pearson	1	0.335*	0.209
	Sig. (2-tailed)		0.015	0.137
	N	52	52	52
Μητρικό P	Συσχέτιση Pearson	0.335*	1	0.684**
	Sig. (2-tailed)	0.015		0.000
	N	52	52	52
P ομφάλιου λώρου	Συσχέτιση Pearson	0.209	0.684**	1
	Sig. (2-tailed)	0.137	0.000	
	N	52	52	52

* Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.05 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)

** Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0.01 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)

Συσχετίσεις			Βάρος	Μητρικό P	P λώρου	Κεφαλή	Μήκος	Μητρικό Ca	Μητρική Βιτ D	Μητρική PTH	Ca λώρου	Βιτ D λώρου
Spearman's Rho	Βάρος	Συντελεστής Συσχέτισης	1.000	0.328*	0.139	0.632**	0.208	0.304*	0.043	0.273	0.285*	0.114
		Sig. (2-tailed)	.	0.018	0.327	0.000	0.139	0.028	0.764	0.050	0.041	0.421
		N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
	Μητρικό P	Συντελεστής Συσχέτισης	0.328*	1.000	0.667**	0.115	0.005	0.490**	0.041	0.046	0.151	0.103
		Sig. (2-tailed)										
		N										

		Sig. (2-tailed)	0.018		0.000	0.416	0.974	0.000	0.773	0.745	0.286	0.469
		N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Ρ λώρου	Συντελεστής Συσχέτισης	0.139	0.667**	1.000	-0.120	-0.009	0.118	0.066	0.048	0.286*	0.297*	
	Sig. (2-tailed)	0.327	0.000		0.399	0.951	0.406	0.643	0.735	0.040	0.033	
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
Κεφαλή	Συντελεστής Συσχέτισης	0.632**	0.115	-0.120	1.000	0.067	0.286*	0.014	0.188	0.131	0.005	
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.416	0.399	.	0.639	0.040	0.922	0.182	0.353	0.973	
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
Μήκος	Συντελεστής Συσχέτισης	0.208	0.005	-0.009	0.067	1.000	0.071	0.004	0.133	-0.008	-0.108	
	Sig. (2-tailed)	0.139	0.974	0.951	0.639		0.617	0.978	0.346	0.958	0.445	
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
Μητρικό Ca	Συντελεστής Συσχέτισης	0.304*	0.490**	0.118	0.286*	0.071	1.000	0.052	0.076	0.487**	0.000	
	Sig. (2-tailed)	0.028	0.000	0.406	0.040	0.617		0.713	0.595	0.000	0.999	
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
Μητρική Βιτ D	Συντελεστής Συσχέτισης	0.043	0.041	0.066	0.014	0.004	0.052	1.000	-0.093	0.051	0.886**	

		Sig. (2-tailed)	0.764	0.773	0.643	0.922	0.978	0.713		0.513	0.721	0.000
		N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Μητρική ΡΤΗ		Συντελεστής Συσχέτισης	0.273	0.046	0.048	0.188	0.133	0.076	-0.093	1.000	0.033	-0.075
		Sig. (2-tailed)	0.050	0.745	0.735	0.182	0.346	0.595	0.513		0.817	0.595
		N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Ca λώρου		Συντελεστής Συσχέτισης	0.285*	0.151	0.286*	0.131	-0.008	0.487**	0.051	0.033	1.000	0.120
		Sig. (2-tailed)	0.041	0.286	0.040	0.353	0.958	0.000	0.721	0.817		0.398
		N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Βιτ D λώρου		Συντελεστής Συσχέτισης	0.114	0.103	0.297*	0.005	-0.108	0.000	0.886**	-0.075	0.120	1.000
		Sig. (2-tailed)	0.421	0.469	0.033	0.973	0.445	0.999	0.000	0.595	0.398	
		N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52

ΠΙΝΑΚΑΣ 11: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΕ ΠΡΟΣΦΥΓΕΣ

Συσχετίσεις		Βάρος	Μητρικό P	P λώρου	Κεφαλή	Μήκος	Μητρικό Ca	Μητρική Βιτ D	Ca λώρου	Βιτ D λώρου	Μητρική PTH	
Spearman's Rho	Βάρος	Συντελεστής Συσχέτισης	1.000	0.129	0.376**	0.432**	0.357*	-0.073	0.072	0.038	0.114	-0.119
		Sig. (2-tailed)		0.368	0.007	0.002	0.010	0.610	0.615	0.793	0.425	0.407
		N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	Μητρικό P	Συντελεστής Συσχέτισης	0.129	1.000	0.386**	0.185	0.044	0.543**	0.324*	0.272	0.368**	-0.254
		Sig. (2-tailed)	0.368		0.005	0.193	0.758	0.000	0.020	0.054	0.008	0.072
		N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	P λώρου	Συντελεστής Συσχέτισης	0.376**	0.386**	1.000	0.398**	0.003	0.179	0.155	0.295*	0.265	-0.241
		Sig. (2-tailed)	0.007	0.005	.	0.004	0.985	0.208	0.278	0.035	0.060	0.088
		N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	Κεφαλή	Συντελεστής Συσχέτισης	0.432**	0.185	0.398**	1.000	0.286*	-0.078	0.327*	0.117	0.268	-0.045
		Sig. (2-tailed)	0.002	0.193	0.004		0.042	0.586	0.019	0.415	0.057	0.755
		N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	Μήκος	Συντελεστής Συσχέτισης	0.357*	0.044	0.003	0.286*	1.000	-0.113	-0.104	-0.227	-0.059	-0.062
		Sig. (2-tailed)	0.010	0.758	0.985	0.042		0.429	0.467	0.109	0.680	0.668
		N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
	Μητρικό Ca	Συντελεστής Συσχέτισης	-0.073	0.543**	0.179	-0.078	-0.113	1.000	0.134	0.527**	0.177	-,147
		Sig. (2-	0.610	0.000	0.208	0.586	0.429		0.350	0.000	0.213	0.303

		tailed)										
		N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Μητρική Βιτ D	Συντελεστής Συσχέτισης	0.072	0.324*	0.155	0.327*	-0.104	0.134	1.000	0.182	0.843**	-0.513**	
	Sig. (2-tailed)	0.615	0.020	0.278	0.019	0.467	0.350		0.202	0.000	0.000	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Ca λώρου	Συντελεστής Συσχέτισης	0.038	0.272	0.295*	0.117	-0.227	0.527**	0.182	1.000	0.217	-0.034	
	Sig. (2-tailed)	0.793	0.054	0.035	0.415	0.109	0.000	0.202		0.126	0.812	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Βιτ D λώρου	Συντελεστής Συσχέτισης	0.114	0.368**	0.265	0.268	-0.059	0.177	0.843**	0.217	1.000	-0.601**	
	Sig. (2-tailed)	0.425	0.008	0.060	0.057	0.680	0.213	0.000	0.126		0.000	
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51
Μητρική ΙPTH	Συντελεστής Συσχέτισης	-0.119	-0.254	-0.241	-0.045	-0.062	-0.147	-0.513**	-0.034	-0.601**	1.000	
	Sig. (2-tailed)	0.407	0.072	0.088	0.755	0.668	0.303	0.000	0.812	0.000		
	N	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51	51

		Βάρος	Μητρικό P	P Ομφάλιου λώρου
Βάρος	Συσχέτιση Pearson	1	0.101	0.342*
	Sig. (2-tailed)		0.480	0.014
	N	51	51	51
Μητρικό P	Συσχέτιση Pearson	0,101	1	0.425**
	Sig. (2-tailed)	0.480		0.002
	N	51	51	51
P ομφάλιου λώρου	Συσχέτιση Pearson	0.342*	0.425**	1
	Sig. (2-tailed)	0.014	0.002	
	N	51	51	51

* Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0,05 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)

** Η συσχέτιση είναι σημαντική στο επίπεδο 0,01 (επίπεδο σημαντικότητας διπλής ουράς)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Norman AW, Henry HL. Vitamin D. *Present Knowl Nutr Tenth Ed.* 2012;25:199-213. doi:10.1002/9781119946045.ch13
2. Schoenmakers I, Goldberg GR, Prentice A. Abundant sunshine and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* 2008;99(6):1171-1173. doi:10.1017/S0007114508898662
3. Grant WB, Juzeniene A, Moan JE. Review Article: Health benefit of increased serum 25(OH)D levels from oral intake and ultraviolet-B irradiance in the Nordic countries. *Scand J Public Health.* 2011;39(1):70-78. doi:10.1177/1403494810382473
4. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011;127(1). doi:10.1542/peds.2010-0442
5. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60. doi:10.4065/mcp.2010.0567
6. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: Skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):128-139. doi:10.1007/s00223-012-9607-4
7. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460(2):213-217. doi:10.1016/j.abb.2006.12.017
8. Reichrath J. The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: How much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):9-16. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.010
9. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):4-8. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
10. DeLuca HF. Recent advances in the metabolism of vitamin D. *Annu Rev Physiol.* 1981;Vol. 43:199-209. doi:10.1146/annurev.ph.43.030181.001215
11. Reeder AI, Jopson JA, Gray AR. Prescribing sunshine: A national, cross-sectional survey of 1,089 New Zealand general practitioners regarding their sun exposure and vitamin D perceptions, and advice provided to patients. *BMC Fam Pract.* 2012;13. doi:10.1186/1471-2296-13-85
12. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ.* 2008;336:1318-1319.
13. Papapetrou PD. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: A meta-analysis. *Hormones.* 2010;9(2):136-144. doi:10.14310/horm.2002.1263
14. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(6):337-342. doi:10.1007/s00223-006-0007-5
15. A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine A, Valle HB Del. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. In: *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* ; 2011. doi:10.17226/13050
16. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Ferrando-Marco P, et al. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living

- in the spanish mediterranean coast. *Reprod Sci.* 2011;18(8):730-736. doi:10.1177/1933719110396720
17. Szabó A. Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency. *Orv Hetil.* 2011;152(33):1312-1319. doi:10.1556/OH.2011.29186
 18. Holick MF. Conferencia del Premio McCollum, 1994: Vitamina D: nuevos horizontes para el siglo XXI. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):619-630. <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.4.619>
 19. 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
 20. Laaksi IT, Ruohola JPS, Ylikomi TJ, et al. Vitamin D fortification as public health policy: Significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(8):1035-1038. doi:10.1038/sj.ejcn.1602414
 21. Reichrath J, Reichrath S. Hope and challenge: The importance of ultraviolet (UV) radiation for cutaneous Vitamin D synthesis and skin cancer. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(SUPPL. 243):112-119. doi:10.3109/00365513.2012.682876
 22. Fioletov VE, McArthur LJB, Mathews TW, Marrett L. Estimated ultraviolet exposure levels for a sufficient vitamin D status in North America. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2010;100(2):57-66. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.05.002
 23. Juzeniene A, Brekke P, Dahlback A, et al. Solar radiation and human health. *Reports Prog Phys.* 2011;74(6). doi:10.1088/0034-4885/74/6/066701
 24. Richard P Gallagher, Tim K Lee, Chris D Bajdik MB. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can.* 2010;29:51-68.
 25. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-680. doi:10.1016/j.beem.2011.06.007
 26. Deluca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine 1. *FASEB J.* 1988;2(3):224-236. doi:10.1096/fasebj.2.3.3280376
 27. Somjen D, Somjen GJ, Weisman Y, Binderman I. Evidence for 24,25-dihydroxycholecalciferol receptors in long bones of newborn rats. *Biochem J.* 1982;204(1):31-36. doi:10.1042/bj2040031
 28. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-698. doi:10.1038/nri2378
 29. Bourre JME, Paquotte PM. Contributions (in 2005) of marine and fresh water products (finfish and shellfish, seafood, wild and farmed) to the French dietary intakes of vitamins D and B12, selenium, iodine and docosahexaenoic acid: Impact on public health. *Int J Food Sci Nutr.* 2008;59(6):491-501. doi:10.1080/09637480701553741
 30. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol.* 2004;18(11):2660-2671. doi:10.1210/me.2004-0116
 31. Chan GM. Effects of Dietary Calcium Intervention on. 2006;108(3):565-571.
 32. Leif Mosekilde, Christine Brot, Lars Hyldstrup, Lene Stouby Mortensen, Christian Mølgård, Salka Elbøl Rasmussen, Heddie Mejborn LBRA nedsat af DF. The vitamin D status of the Danish population needs to be improved. *Ugeskr Laeger.* 2005;21(167(8)):895-897.

33. Pregnancy. Published 2014. <https://www.nutrition.org.uk/>
34. MacDonald HM. Contributions of sunlight and diet to vitamin D status. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):163-176. doi:10.1007/s00223-012-9634-1
35. Maddodi N, Jayanthi A, Setaluri V. Shining light on skin pigmentation: The darker and the brighter side of effects of UV radiation. *Photochem Photobiol.* 2012;88(5):1075-1082. doi:10.1111/j.1751-1097.2012.01138.x
36. Mansoor S, Habib A, Ghani F, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clin Biochem.* 2010;43(18):1431-1435. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.09.022
37. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: Skin pigment is not an essential regulator. *Science (80-).* 1981;211(4482):590-593. doi:10.1126/science.6256855
38. Birkenmaier A. TRANSPARENCIA DEL sUBcoNscENTE: EscRTURA AUTOMÁTICA. *Rev Iberoam.* 2008;74(224):685-701. doi:10.3945/ajcn.111.031070.1
39. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2011;1814(1):186-199. doi:10.1016/j.bbapap.2010.06.022
40. G. Kerr Whitfield, Jui-Cheng Hsieh, Peter W. Jurutka, Sanford H. Selznick, Carol A. Haussler, Paul N. Macdonald MRH. Genomic Actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr.* 1995;125(6):1690S–1694S. https://doi.org/10.1093/jn/125.suppl_6.1690S
41. Michael F. Holick, M.D. PD. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
42. Fleet JC, Schoch RD. *Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium and Phosphate Absorption by Vitamin D.* Vol 1-2. Third Edit. Elsevier; 2011. doi:10.1016/B978-0-12-381978-9.10019-8
43. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104. doi:10.1146/annurev.med.051308.111339
44. Anderson PH, Atkins GJ. The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Mol Aspects Med.* 2008;29(6):397-406. doi:10.1016/j.mam.2008.05.003
45. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33(1):19-24. doi:10.1023/A:1017535728844
46. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med.* 2008;29(6):407-414. doi:10.1016/j.mam.2008.07.002
47. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56(2):383-392. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00575.x
48. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90:387-392. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.004
49. Zhao G, Simpson RU. Membrane localization, Caveolin-3 association and rapid actions of vitamin D receptor in cardiac myocytes. *Steroids.* 2010;75(8-9):555-559. doi:10.1016/j.steroids.2009.12.001

50. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):139-149. doi:10.1185/030079907X253519
51. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):684-700. doi:10.1038/nrc2196
52. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(1-2):3-10. doi:10.1016/j.mad.2007.11.007
53. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res.* 2000;87(3):214-220. doi:10.1161/01.RES.87.3.214
54. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):482-496. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001
55. Gombart AF. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Futur Microbiol.* 2009;4:1151-1173. doi:10.2217/fmb.09.87
56. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response Published by: American Association for the Advancement of Science Linked references are available on JSTOR for this article : Toll-Like Receptor Receptor Triggering Trigge. 2006;(311):1770-1773.
57. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298
58. Maestro B, Molero S, Bajo S, N.DaÁvila, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(3):227-232.
59. Grundy SM. A changing paradigm for prevention of cardiovascular disease: Emergence of the metabolic syndrome as a multiplex risk factor. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2008;10(B):16-23. doi:10.1093/eurheartj/sum044
60. Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: Cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(1):4-33. doi:10.1016/j.amjopharm.2010.02.004
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
62. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-373. doi:10.4065/81.3.353
63. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-716. doi:10.1007/s00198-005-1867-7
64. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115-124. doi:10.2340/00015555-0980
65. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501. doi:10.1210/edrv.22.4.0437
66. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-

- 90:575-579. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.038
67. Ebert R, Schütze N, Adamski J, Jakob F. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248(1-2):149-159. doi:10.1016/j.mce.2005.11.039
 68. Whiting SJ, Calvo MS. *Current Understanding of Vitamin D Metabolism, Nutritional Status, and Role in Disease Prevention* FDA Disclaimer. Third Edit. Elsevier Inc.; 2013. doi:10.1016/B978-0-12-391884-0.00043-3
 69. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al. Point Mutations in the Human Vitamin D Receptor Gene Associated with Hypocalcemic Rickets Wesley Pike , David Feldman and Bert W . O ' Malley Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/17034>. *Science* (80-). 2016;242(4886):1702-1705.
 70. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: Maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):520-528. doi:10.1093/ajcn/88.2.520s
 71. M Turner, P E Barré, A Benjamin, D Goltzman MG-B. Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy? *Min Electrolyte Metab .* 1988;14(4):246-252.
 72. Kovacs CS. Calcium and Bone Metabolism in Pregnancy and Lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2344-2348.
 73. Brommage R, Baxter DC, Gierke LW. Vitamin D-independent intestinal calcium and phosphorus absorption during reproduction. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1990;259(4 22-4). doi:10.1152/ajpgi.1990.259.4.g631
 74. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(4):693-701. doi:10.1093/ajcn/67.4.693
 75. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D deficiency in pregnancy and lactation and health consequences. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2009;7(1):42-51. doi:10.1007/s12018-009-9035-9
 76. Steichen JJ, Tsang RC, Gratton TL, Hamstra A, Deluca HF. Vitamin D Homeostasis in the Perinatal Period: 1,25-Dihydroxyvitamin D in Maternal, Cord, and Neonatal Blood. *N Engl J Med.* 1980;302(6). doi:10.1056/NEJM198002073020603
 77. Heaney RP, Armas LAG, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D3: Relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1738-1742. doi:10.1093/ajcn/87.6.1738
 78. Walker VP, Zhang X, Rastegar I, et al. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1835-1843. doi:10.1210/jc.2010-1559
 79. Bouillon R, van Assche FA, van Baelen H, Heyns W, De Moor P. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Clin Invest.* 1981;67(3):589-596. doi:10.1172/JCI110072
 80. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J Clin Invest.* 1984;74(6):1966-1971. doi:10.1172/JCI11617

81. Carol L Wagner, Sarah N Taylor, Donna D Johnson BWH. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Womens Heal (l Engl)*. 2012;8(3):323-340. doi:10.2217/whe.12.17
82. Abrams SA. Vitamin D supplementation during pregnancy. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2338-2340. doi:10.1002/jbmr.498
83. Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(14):8253-8258. doi:10.1073/pnas.96.14.8253
84. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene. *J Biol Chem*. 2009;284(17):11059-11069. doi:10.1074/jbc.M806561200
85. Carneiro RM, Prebehalla L, Tedesco MB, et al. Lactation and bone turnover: A conundrum of marked bone loss in the setting of coupled bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1767-1776. doi:10.1210/jc.2009-1518
86. Brooke OG, Carter ND, Brown IRF, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: Effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980;280(6216):751. doi:10.1136/bmj.280.6216.751
87. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-452. doi:10.1093/jn/137.2.447
88. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A, et al. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):680-684. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03360.x
89. Gernand AD, Simhan HN, Caritis S, Bodnar LM. Maternal vitamin D status and small-for-gestational-age offspring in women at high risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):40-48. doi:10.1097/AOG.0000000000000049
90. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MANN, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the Free Fraction of 25-Hydroxyvitamin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):954-959. <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-63-4-954>
91. Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3381-3388. doi:10.1210/jc.2007-2702
92. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet*. 1993;92(2):183-188. doi:10.1007/BF00219689
93. Franasiak JM, Wang X, Molinaro TA, et al. Free vitamin D does not vary through the follicular phase of the menstrual cycle. *Endocrine*. 2016;53(1):322-326. doi:10.1007/s12020-016-0946-1
94. Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. *Int J Endocrinol*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/981581
95. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(3):343-350. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x

96. Jensen MB. Vitamin D and male reproduction. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):175-186. doi:10.1038/nrendo.2013.262
97. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol*. 2014;6(5):260. doi:10.4330/wjc.v6.i5.260
98. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(8):1092-1102. doi:10.1002/mnfr.201000044
99. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1740-1747. doi:10.1093/ajcn/80.6.1740s
100. Ozkan S, Jindal S, Greenseud K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1314-1319. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.019
101. Chen YH, Fu L, Hao JH, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1912-1919. doi:10.1210/jc.2014-4407
102. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *C Can Med Assoc J*. 2006;174(9):1273-1277. doi:10.1503/cmaj.1041388
103. Olsen SF, Halldorsson TI, Willett WC, et al. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: Prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1104-1110. doi:10.1093/ajcn/86.4.1104
104. Russell JGB, Hill LF. True fetal rickets. *Br J Radiol*. 1974;47(562):732-734. doi:10.1259/0007-1285-47-562-732
105. Cole Z, Gale C, Javaid K, et al. (Young investigator award) Maternal diet during pregnancy and childhood bonemass ataged 9 years: A longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2006;367(9504):36-43. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=70015028>
106. Bidmon HJ, Stumpf WE. Distribution of the nuclear receptor for vitamin D in female and male zebra finches, *Taeniopygia guttata*. *Cell Tissue Res*. 1994;276(2):333-345. doi:10.1007/BF00306118
107. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641-653. doi:10.1016/S0306-4522(03)00040-X
108. Kalueff A, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. The Vitamin D Neuroendocrine System as a Target for Novel Neurotropic Drugs. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2008;5(3):363-371. doi:10.2174/187152706784111506
109. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1031-1035. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.028
110. Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)2D3 (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. *Respirology*. 2007;12(4):486-494. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01099.x
111. Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal

- lung maturation: Immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 biphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(July 2003):93-97. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.054
112. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):788-795. doi:10.1093/ajcn/85.3.788
 113. Weiss ST, Litonjua AA. Childhood asthma is a fat-soluble vitamin deficiency disease. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(3):385-387. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02920.x
 114. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(2):69-70. doi:10.1097/OGX.0b013e3181605cfd
 115. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):556.e1-556.e4. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.022
 116. Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):832-839. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03307.x
 117. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1828-1833. doi:10.1210/jc.85.5.1828
 118. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):366.e1-366.e6. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.036
 119. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008;25(6):678-684. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02422.x
 120. Zhila Maghbooli, Arash Hossein-Nezhad, Farzaneh Karimi, Ali-Reza Shafaei BL. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(1):27-32. doi:10.1002/dmrr.737
 121. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitaminD in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(7):25-32. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03550.x
 122. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009;139(6):1157-1161. doi:10.3945/jn.108.103168
 123. Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(5):615-620. doi:10.1007/s00774-011-0264-x
 124. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association Between Vitamin D Section. *Clin Trials.* 2009;64(8):501-518.
 125. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: Evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(13):7498-7503. doi:10.1073/pnas.131029498

126. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)₂D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2010;299(6):928-935. doi:10.1152/ajpendo.00378.2010
127. Fellmeth G, Fazel M, Plugge E. Migration and perinatal mental health in women from low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(5):742-752. doi:10.1111/1471-0528.14184
128. Pedersen GS, Grøntved A, Mortensen LH, Andersen AMN, Rich-Edwards J. Maternal Mortality Among Migrants in Western Europe: A Meta-Analysis. *Matern Child Health J.* 2014;18(7):1628-1638. doi:10.1007/s10995-013-1403-x
129. Kelaher M, Jessop DJ. Differences in low-birthweight among documented and undocumented foreign-born and US-born Latinas. *Soc Sci Med.* 2002;55(12):2171-2175. doi:10.1016/S0277-9536(01)00360-4
130. Bollini P, Pampallona S, Wanner P, Kupelnick B. Pregnancy outcome of migrant women and integration policy: A systematic review of the international literature. *Soc Sci Med.* 2009;68(3):452-461. doi:10.1016/j.socscimed.2008.10.018
131. Kyriakaki A, Fragkouli E. The vitamin D paradox: high prevalence of deficiency in sunny Athens (Greece). *Ann Res Hosp.* 2019;3(2):13-13. doi:10.21037/arh.2019.06.02
132. Nicolaidou P, Kakourou T, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in preschool children in Greece. *Nutr Res.* 2006;26(12):620-625. doi:10.1016/j.nutres.2006.09.018
133. Lane G, Nisbet C, Whiting SJ, Vatanparast H. Canadian newcomer children's bone health and Vitamin D status. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(7):796-803. doi:10.1139/apnm-2018-0705
134. Chernet A, Hensch NP, Kling K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and intramuscular vitamin D3 supplementation among Eritrean migrants recently arrived in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(February 2018):w14568. doi:10.4414/smw.2017.14568
135. L G De Filippis, I Trombetta, T Novella MA. Vitamin D deficiency in refugees in Italy. *Reumatismo.* 2017;21(69(3)):101-104. doi:10.4081/reumatismo.2017.991
136. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* 1997;18(6):832-872. doi:10.1210/er.18.6.832
137. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr.* 1994;59(2 SUPPL.). doi:10.1093/ajcn/59.2.484S
138. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr.* 1992;120(5):733-739. doi:10.1016/S0022-3476(05)80236-7
139. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arijá V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(1):36-53. doi:10.1038/s41430-018-0373-x
140. Doi M, Sultana Rekha R, Ahmed S, et al. Association between calcium in cord blood and newborn size in Bangladesh. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1398-1407. doi:10.1017/S0007114511001747

141. Ayfer Colak, Omur Yildiz, Burak Toprak, Hakan Turkon, Oya Halicioglu IC. Correlation between calcium and phosphorus in cord blood and birth size in term infants. *Minerva Pediatr.* 2016;68(3):182-188.